

Aus dem
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

und dem

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Fachbereich Jena „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen“

**UNTERSUCHUNGEN ZUM PHÄNOMEN DER WIRTSADAPTATION
VON SALMONELLEN BEI SCHWEIN, RIND UND HUHN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lutz Lauterbach
Tierarzt aus Jena
Berlin 1999

Journal-Nr. 2236

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Der Dekan: Univ. - Prof. Dr. K. Hartung

Erster Gutachter: Dr. sc. med. vet. H. Nattermann

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. vet. habil. H. Meyer

Tag der Promotion: 22. Januar 1999

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Zielstellung.....	1
2. Literaturübersicht.....	5
2.1. Ätiologie und Epidemiologie der <i>Salmonella</i> -Infektion.....	5
2.1.1. Mikrobiologische Eigenschaften, epidemiologische Einteilung, Verbreitung und Übertragung von Salmonellen	5
2.1.2. Epidemiologische Aspekte der Serovar <i>S. Dublin</i> beim Rind, <i>S. Choleraesuis</i> beim Schwein und <i>S. Gallinarum/Pullorum</i> beim Huhn	9
2.2. Epidemiologischer Prozeß der <i>Salmonella</i> -Infektionen.....	15
2.2.1. Allgemeines (Infektionsvorgang, Verlaufsformen, Tierart-, Altersbezug)	15
2.2.2. Klinische Auswirkungen von <i>S. Dublin</i> beim Rind	17
2.2.3. Klinische Auswirkungen von <i>S. Choleraesuis</i> beim Schwein	18
2.2.4. Klinische Auswirkungen von <i>S. Gallinarum/Pullorum</i> beim Huhn	19
2.3. Salmonellen als Zoonoseerreger.....	20
2.3.1. Inzidenz, Dunkelziffer, Ursachen	20
2.3.2. Verlauf und Auswirkungen von Infektionen mit den Serovaren <i>S. Dublin</i> , <i>S. Choleraesuis</i> und <i>S. Gallinarum/Pullorum</i> beim Menschen	22
2.4. Erreger-Wirt-Verhältnis.....	28
2.4.1. Erregerseitige Komponenten der Infektion (Serovar, Adhäsion, Invasion, Keimvermehrung, Lipopolysaccharid-Protein-Komplex, Plasmide)	28
2.4.2. Wirtsseitige Komponenten der Infektionsabwehr (Unspezifische Abwehrmechanismen, Alter, Infektionsweg)	32
2.4.3. Infektionsdosis	34
2.5. Untersuchungen zur Pathogenese von Salmonellen.....	35
2.5.1. Inokulationswege	35
2.5.2. Versuchstiere	39
2.5.3. Alter der Versuchstiere	41
2.5.4. Infektionsdosen, Untersuchungszeitpunkte und Probenaufarbeitung	42
3. Eigene Untersuchungen.....	45
3.1. Material und Methoden.....	45
3.1.1. Versuchstiere (Tierarten, Alter, Haltungsbedingungen, Herkunft)	45
3.1.2. Serologische und mikrobiologische Untersuchungen zum <i>Salmonella</i> - Status der Versuchstiere vor Versuchsbeginn	46
3.1.3. Infektionsstämmen (Herkunft, Lagerung der verwendeten <i>Salmonella</i> -Stämme)	47
3.1.4. Übersicht der eingesetzten Serovarenkombinationen und Eigenschaften der verwendeten <i>Salmonella</i> -Stämme der Serovaren <i>S. Dublin</i> , <i>S. Choleraesuis</i> und <i>S. Gallinarum/Pullorum</i>	48
3.1.5. Herstellung der zur Infektion verwendeten Keimsuspensionen	49
3.1.6. Applikation der Keimsuspension (Infektionsvolumina, -dosen)	50

3.2.	Tierexperimentelle Untersuchungen.....	51
3.2.1.	Umfang der Versuchsreihen (Serovarenkombinationen)	51
3.2.2.	Mikrobiologische Verlaufsuntersuchung (Zeitpunkte, Probenumfang, -gewinnung und -aufarbeitung)	53
3.3.	Untersuchungen des Probenaufschlusses mittels Stomacher 80 [®] und Ultra-Turrax [®]	55
3.4.	In vitro-Wachstumsuntersuchungen.....	56
3.5.	Statistische Auswertungsverfahren.....	57
4.	Ergebnisse.....	59
4.1.	Infektionsversuche.....	59
4.1.1.	Verteilung der <i>Salmonella</i> -Serovaren SD, SCS und SGP in verschiedenen Kompartimenten des Magen-Darm-Traktes und innerer Organe von Rind, Schwein und Huhn	59
4.1.2.	Modell zur Bestimmung des Einflusses von „Adaptationseffekten“ auf den Verlauf der Auseinandersetzung zwischen Wirt und Erreger	65
4.1.3.	Ergebnisse der Infektionsversuche bei zeitgleicher Infektion verschiedener Wirtsarten unter Verwendung desselben Infektionsgemisches	69
4.2.	Vergleich des Probenaufschlusses durch Stomacher 80 [®] /Ultra-Turrax [®]	80
4.3.	In vitro-Wachstumsuntersuchungen.....	83
4.3.1.	Einfluß der Inkubationstemperatur auf die Keimzahlentwicklung	84
4.3.2.	Untersuchungen zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Stämmen verschiedener Serovaren in der Mischkultur	89
5.	Diskussion.....	99
5.1.	Diskussion der Ergebnisse der Infektionsversuche.....	99
5.2.	Diskussion des Probenaufschlusses durch Stomacher 80 [®] /Ultra-Turrax [®]	102
5.3.	Diskussion der Ergebnisse der in vitro-Wachstumsuntersuchungen.....	103
6.	Zusammenfassung.....	107
7.	Summary.....	109
8.	Literaturverzeichnis.....	111
9.	Anhang.....	143

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
doc	engl.: day old chicken = Alter der Küken in Lebenstagen
dpi	engl.: day post infection = Anzahl der Tage post infectionem
ges.	gesamt
i.p.	intra peritoneal
i.v.	intra venös
Inh.	Inhalt
KbE	Kolonie bildende Einheit
kg	Kilogramm
KVZ	Keimverdopplungszeit
KZ	Keimzahl
LD ₅₀	lat.: Dosis letalis media = mittlere letale Dosis, bei der 50 % der Tiere sterben
LPS	Lipopolysaccharid-Protein-Komplex
Mdal	Mega-Dalton
min.	Minute
ml	Milliliter
n	Proben- oder Tierzahl
Nal	Nalidixinsäure
NB I	Nährbouillon I
PBS	phosphat-gepufferte Kochsalzlösung
Rif	Rifampicin
S.	<i>Salmonella</i>
SCS	<i>Salmonella</i> Choleraesuis
SD	<i>Salmonella</i> Dublin
SGP	<i>Salmonella</i> Gallinarum/Pullorum
SH	Schleimhaut
Spec	Spectinomycin
STO	Stomacher 80 [®]
STO+	Peptonwasseranreicherung nach Stomacher 80 [®] -Aufarbeitung positiv
Tab.	Tabelle
UT	Ultra-Turrax [®]
UT+	Peptonwasseranreicherung nach Ultra-Turrax [®] - Aufarbeitung positiv

Tabellenverzeichnis

		Seite
Tab. 1	Zeitliche Nachweisdauer von Salmonellen in verschiedenen Medien	7
Tab. 2	Salmonella-Jahreserhebung in veterinärmedizinischen Instituten 1991/BGA - prozentualer Nachweis von Salmonellen in untersuchten Proben	9
Tab. 3	Prozentuale Nachweishäufigkeiten von SCS, SD und SGP bei Schwein, Rind und Huhn innerhalb verschiedener Zeiträume und geographischer Territorien	10
Tab. 4	LD ₅₀ genetisch definierter Mäusestämme in Abhängigkeit vom Inokulationsweg	38
Tab. 5	Serovarenkombinationen und ihr Einsatz bei den verschiedenen Tierarten	48
Tab. 6	Mikrobiologische Eigenschaften der eingesetzten <i>Salmonella</i> -Stämme	49
Tab. 7	Alters- bzw. körpermasseabhängige Dosierung der Keimsuspension	51
Tab. 8	Übersicht der Versuche, in denen Stammkombinationen gleichzeitig bei zwei Tierarten, an die jeweils eine der beiden im Gemisch enthaltenen Serovaren adaptiert war, eingesetzt wurden	52
Tab. 9	Übersicht der gewonnenen und aufgearbeiteten Proben der einzelnen im Versuch verwendeten Tierarten	54
Tab. 10	Prozentuale Nachweishäufigkeit von Stämmen der Serovaren SCS, SD und SGP bei den Tierarten Rind, Schwein und Huhn über alle Untersuchungszeitpunkte gemittelt	61
Tab. 11	Übersicht der am häufigsten nachgewiesenen Serovaren in den verschiedenen Organproben (Rangzahl) jeweils einer Tierart über alle Untersuchungszeitpunkte (1-häufigster Nachweis; 2-zweithäufigster Nachweis; 3-dritthäufigster Nachweis)	62
Tab. 12	Übersicht der mittleren logarithmierten Keimzahl je g Probe aller <i>Salmonella</i> -Stämme einer Serovar über alle Untersuchungszeitpunkte	63
Tab. 13	Rangzahlübersicht der <i>Salmonella</i> -Serovaren tierartübergreifend für die verschiedenen untersuchten Organproben (1-höchster Nachweis; 2-zweithöchster Nachweis; 3-dritthöchster Nachweis)	64

Tab. 14	Jejunum Inhalt – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	71
Tab. 15	Jejunum Schleimhaut – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	72
Tab. 16	Ileum Inhalt – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	73
Tab. 17	Ileum Schleimhaut – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	74
Tab. 18	Zäkum Inhalt – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	75
Tab. 19	Zäkum Schleimhaut – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	76
Tab. 20	Lymphknoten Jejunum und Ileum – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	77
Tab. 21	Leber – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$	78
Tab. 22	Gesamtübersicht der Keimzahlverhältnisse $\lg Q_{a/b}$ der Tabellen 14-21	79
Tab. 23	Übersicht der parallel von Stomacher 80 [®] und Ultra-Turrax [®] aufgearbeiteten, von verschiedenen Tierarten und Altersgruppen stammenden Gewebeprobe	80
Tab. 24	Verteilung der Wertepaare, die nach Stomacher 80 [®] - bzw. nach Ultra-Turrax [®] -Aufarbeitung höhere Keimzahlen je g Gewebe zeigten, und deren prozentualen Anteile (100 % = n des betreffenden Paarvergleiches)	81

Tab. 25	Übersicht der Mittelwerte und Standardfehler von verschiedenen Organproben nach Stomacher 80 [®] - und Ultra-Turrax [®] -Aufarbeitung sowie die Differenzen der mit STO und UT ermittelten Werte. Ergebnisse des Paarvergleiches I nach Organproben geordnet.	82
Tab. 26	Verteilung der Wertepaare aus Paarvergleich I (n=129), die nach Stomacher 80 [®] - bzw. nach Ultra-Turrax [®] -Aufarbeitung höhere Keimzahlen/g Gewebe zeigten und deren prozentuale Verteilung (100 % = n der jeweiligen Organprobenpaare)	83
Tab. 27	Mittelwerte und Standardfehler der KVZ (min.) verschiedener als Einzelkultur bei 37 + 42 °C inkubierter Stämme der Serovar SD	86
Tab. 28	Mittelwerte und Standardfehler der KVZ (min.) verschiedener als Einzelkultur bei 37 + 42 °C inkubierter Stämme der Serovar SCS	87
Tab. 29	Mittelwerte und Standardfehler der KVZ (min.) verschiedener als Einzelkultur bei 37 + 42 °C inkubierter Stämme der Serovar SGP	88
Tab. 30	Arithmetische Mittelwerte und Standardfehler der logarithmierten Keimkonzentrationen für die in Einzelkulturen (EK) und in Mischkultur (MK) gewachsenen Stämme der Serovaren SD und SCS	95
Tab. 31	Arithmetische Mittelwerte und Standardfehler der logarithmierten Keimkonzentrationen für die in Einzelkulturen (EK) und in Mischkultur (MK) gewachsenen Stämme der Serovaren SCS und SGP	96
Tab. 32	Arithmetische Mittelwerte und Standardfehler der logarithmierten Keimkonzentrationen für die in Einzelkulturen (EK) und in Mischkultur (MK) gewachsenen Stämme der Serovaren SD und SGP	97

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 1	Keimzahentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SCS als Einzelkultur (EK) bei 37 und 42°C	90
Abb. 2	Keimzahentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SCS als Mischkultur (MK) bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SD und SGP bei 37 und 42°C	90
Abb. 3	Keimzahentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SD als Einzelkultur (EK) bei 37 und 42°C	91
Abb. 4	Keimzahentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SD als Mischkultur (MK) bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SCS und SGP bei 37 und 42°C	91
Abb. 5	Keimzahentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SGP als Einzelkultur (EK) bei 37 und 42°C	92
Abb. 6	Keimzahentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SGP als Mischkultur (MK) bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SCS und SGP bei 37 und 42°C	92

1. Einleitung und Zielstellung

Salmonellen sind seit langem als Ursache für verlustreiche Erkrankungen bei landwirtschaftlichen Nutztieren bekannt. Sie sind in den Tierbeständen nicht nur für bedeutende ökonomische Verluste verantwortlich, sondern durch den Eintrag in die Lebensmittelkette auch die häufigste Ursache für erregurbedingte Durchfallerkrankungen des Menschen (EPID. BULL. 1997). Damit sind *Salmonella*-Infektionen die bedeutendste Zoonose (MAYR 1985; FEHLHABER 1989) und verdienen eine vorrangige Bekämpfung (STOLLE 1986). Nach einem dramatischen Anstieg der *Salmonella*-Infektionen des Menschen, der in den 80er Jahren begann und in 195.378 gemeldeten Fällen im Jahr 1992 gipfelte (STATISTISCHES BUNDESAMT 1997), ist die Inzidenz aufgrund verstärkter Aufklärungs- und Prophylaxemaßnahmen derzeit rückläufig. Dennoch ist unter Berücksichtigung einer angenommenen Dunkelziffer von 1:10 (PIETZSCH 1985; GERIGK und TEUFEL 1990; GROSSKLAUS 1990; KÜHN 1993; SELBITZ und BISPING 1995) auch für 1997 noch von etwa 1,1 Millionen Erkrankungen (1997 bundesweit 105.316 gemeldete Fälle - EPID. BULL. 1998) des Menschen auszugehen. Damit ist die Bedeutung der Salmonellen als Krankheitsursache nach wie vor sehr groß.

Salmonellen zeigen serovarabhängig Unterschiede in ihrem epidemiologischen Verhalten (BLAHA 1993; MEYER et al. 1993; SELBITZ 1993). Dies kommt sowohl durch eine generell unterschiedliche Prävalenz der einzelnen Serovaren als auch durch deren unterschiedliche Bedeutung bei Erkrankungen von Mensch und Tier zum Ausdruck. Unterschiede treten aber auch im Hinblick auf die Wirtsspezifität auf. Während es einerseits Serovaren gibt, die in ihrem Auftreten keine tierartabhängigen Unterschiede erkennen lassen (z.B. *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Agona* etc.), gibt es andere, die gehäuft oder ausschließlich für Erkrankungen bestimmter Wirtsspezies verantwortlich sind. Solch eine Wirtsspezifität oder -adaptation ist beispielsweise für die humanpathogenen Serovaren *S. Typhi* und *S. Paratyphi*, für *S. Gallinarum/Pullorum* bei Hühnern, *S. Dublin* bei Rindern und *S. Choleraesuis* bei Schweinen bekannt. Die Mechanismen, die eine solche Wirtsadaptation bei Salmonellen bewirken, sind bisher allerdings weitgehend ungeklärt (HOHMANN et al. 1978; BARROW et al. 1994; RADOUCHEVA et al. 1994; ALPUCHE-ARANDA et al. 1995; PASCOPELLA et al. 1995). Kenntnisse dieser Mechanismen sind aber eine Voraussetzung für das Verständnis

der Wirtsspezifität und lassen darüber hinaus Hinweise für Maßnahmen zur Bekämpfung von *Salmonella*-Infektionen erwarten.

Deshalb soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob und inwieweit sich die Wirtsspezifität auf die Wechselwirkung zwischen Erreger und Wirt nach einer experimentellen oralen Infektion auswirkt.

Die wissenschaftliche Bearbeitung des Phänomens der Adaptation von Mikroorganismen an verschiedene Wirtsorganismen setzt als erstes eine präzise Beschreibung dessen voraus, was in diesem Zusammenhang unter Adaptation verstanden werden soll, bzw. erfordert die klare Definition einer prinzipiell meßbaren Größe des betreffenden Begriffes.

Im Rahmen der Beschreibung von Wechselwirkungen zwischen Gast (Mikroorganismus) und Wirt wird der Begriff Adaptation in unterschiedlicher Weise genutzt. Unter Adaptation an einen Wirt kann einerseits die generelle Befähigung des Gastes verstanden werden, sich unter Nutzung der durch den Wirt gegebenen bzw. ermöglichten Bedingungen zu vermehren. Allerdings kann dies zu so intensiver Vermehrung und Ausbreitung des Gastes (Erreger) führen, daß es zum Tod und damit zum Ausfall des für den Gast so wichtigen Wirtes kommt.

Andererseits kann Adaptation aber auch darin bestehen, daß sich Gast und Wirt so aufeinander einstellen, daß der Wirt nicht geschädigt wird (Kommensalismus) oder unter Umständen sogar beide einen Vorteil aus dieser Verbindung ziehen (Symbiose).

Diese Beispiele verdeutlichen, daß sich hinter dem Begriff Adaptation ganz unterschiedliche Vorstellungen bzw. Mechanismen verbergen können. Während im ersten Fall der Adaptation eine höhere Virulenz zugrunde liegt, ist bei Kommensalen und Symbionten gerade die fehlende Pathogenität Ausdruck besonders ausgeprägter Anpassung. Der Begriff der Wirtsadaptation bei Krankheitserregern muß nicht primär mit der Virulenz gekoppelt sein, sondern ist Ausdruck der unterschiedlichen Empfänglichkeit verschiedener Wirte sowie der wirtstier- bzw. umweltbedingten Unterschiede der Fortführung von Infektionsketten (Tollwutviren weisen praktisch keine Wirtsspezifität auf, während für Schnupfen verantwortliche Viren ausgesprochen wirtsadaptiert sein können.). Im gleichen Sinne bedeutet höhere Adaptation einer Serovar an eine bestimmte Spezies nicht automatisch, daß deren Virulenz für den betreffenden Wirt höher ist als die von Stämmen einer nicht adaptierten Serovar.

Im Zusammenhang mit Salmonellen wird der Begriff Wirtsadaptation verwendet, um zu beschreiben, daß bestimmte Serovaren ausschließlich oder zumindest gehäuft bei jeweils

bestimmten Wirtsspezies zu Erkrankungen führen. Die Adaptation einer Serovar a an eine Spezies A ist also dadurch definiert, daß a-bedingte Krankheiten nur oder zumindest relativ gehäuft bei Spezies A beobachtet werden. Mit anderen Worten: Der Anteil (Inzidenzquotient $I_{a/A}$) a-bedingter Erkrankungen unter den *Salmonella*-Erkrankungen der Spezies A ist größer als der Anteil a-bedingter Erkrankungen unter den *Salmonella*-Erkrankungen anderer Wirtsspezies (R), $I_{a/A} > I_{a/R}$.

Das Verhältnis $I_{a/A} / I_{a/R}$ kann dann als quantitatives Maß der in diesem Sinne gebrauchten Speziesadaptation dienen. Gilt es die Adaptation einer Serovar a an die Wirte A und B zu vergleichen, kann der Quotienten I_{aA} / I_{aB} herangezogen werden.

Die Definition der Wirtsadaptation beruht dementsprechend nicht auf der relativen Häufigkeit, mit der z.B. zwei Serovare a und b innerhalb der gleichen Tierart (W) auftreten. Das heißt, $I_{aW} > I_{bW}$ bedeutet nicht, daß die Serovar a stärker als die Serovar b an W adaptiert sein muß. Per definitionem ist *S. Gallinarum*/Pullorum auch dann an das Huhn adaptiert, wenn es in der Hühnerpopulation ein weit seltenerer Krankheitserreger ist als z.B. die nicht adaptierten *S.-Enteritidis*-Keime ($I_{GallHuhn} < I_{EntHuhn}$). Entscheidend ist nur, daß *S. Gallinarum* bei Hühnern häufiger als bei anderen Tierarten zu Erkrankungen führt ($I_{Gall/Huhn} > I_{Gall/W}$).

Da der Begriff der Speziesadaptation von Salmonellen primär durch die wirtsabhängige Häufigkeit des Auftretens von Erkrankungen definiert ist, sagt er zunächst nichts über die Wege aus, auf denen es zu dieser unterschiedlichen Erkrankungshäufigkeit kommt. Unterschiede in der Häufigkeit könnten theoretisch allein dadurch verursacht werden, daß die speziesadaptierten Keime aus unterschiedlichsten Gründen im Umfeld der jeweiligen Wirte gehäuft vorkommen. Es wäre auch denkbar, daß adaptierte und nicht adaptierte Keime in gleicher Häufigkeit auf die verschiedenen Wirte treffen, aber im adäquaten Wirt bessere Möglichkeiten für eine Infektion desselben finden. Die genannten Faktoren könnten allein oder im Zusammenwirken, auch mit weiteren Faktoren, das Phänomen der Wirtsadaptation bedingen.

Zur Untersuchung der biologischen Hintergründe des Phänomens der Wirtsadaptation wurden bisher vorrangig Zellkulturen, Mäuse und Hühnerküken eingesetzt, da diese eine gewisse populationsdynamische Homogenität gewährleisten können. Die dabei erzielten Ergebnisse sind aber aufgrund der genetischen Randbedingungen oft nur für die verwendete Versuchstierlinie spezifisch und deshalb für allgemeine Schlußfolgerungen sowie für die Beantwortung der für die Tierproduktion und den Verbraucher wichtigen Fragen zur Wirtsadaptation bei Huhn, Rind und Schwein nur bedingt geeignet. Daher kann

zur Bearbeitung der dem Phänomen der Wirtsadaptation zugrundeliegenden Besonderheiten in der Erreger-Wirt-Wechselwirkung auf den Einsatz der entsprechenden Tierart noch nicht verzichtet werden.

SELBITZ et al. (1984) konnten nachweisen, daß die nach experimenteller Infektion ablaufende Keimzahldynamik ein geeignetes Merkmal zur Beschreibung von Wirt-Parasit-Verhältnissen darstellt. Sie wurde deshalb in der vorliegenden Untersuchung genutzt, um die Beziehung der Wirtsadaptation zur Wechselwirkung zwischen Wirt und Erreger zu quantifizieren und gegebenenfalls Orte, an denen eine Adaptation zum Tragen kommt (intraluminal, darmschleimhautassoziiert, gewebeassoziiert etc.), darzustellen.

Bei unseren Untersuchungen wählten wir die zeitgleiche Gabe des zu gleichen Teilen aus 2 unterschiedlichen *Salmonella*-Serovaren bestehenden Infektionsgemisches an Tiere unterschiedlicher Spezies, um damit den durch individuelle Unterschiede der Tiere und Infektionssuspensionen bedingten methodischen Fehler zu reduzieren.

Die Applikation von Keimgemischen wirft aber andererseits die Frage nach einer möglichen Wechselwirkung zwischen den gleichzeitig verabreichten *Salmonella*-Serovaren auf (BARROW et al. 1987 b; BERCHIERI und BARROW 1990; MARTIN et al. 1996). Deshalb galt ein Teil dieser Arbeit dem in vitro-Wachstumsverhalten der im Tierversuch verwendeten *Salmonella*-Serovaren bzw. Serovarengemischen, um Hinweise zu erhalten, ob solch eine gegenseitige Beeinflussung bestehen könnte. Dazu wurde der Wachstumsverlauf von Einzel- und Mischkulturen in Nährbouillon unter aeroben Bedingungen herangezogen und verglichen.

Zusätzlich überprüften wir zwei auf unterschiedlichen mechanischen Prinzipien beruhende Aufarbeitungsmethoden für die quantitative bakteriologische Untersuchung von Gewebematerial. In der Literatur sind beide beschrieben, eine Aussage bezüglich ihrer Präzision und Sensitivität beim Erregernachweis fehlt jedoch bisher.

2. Literaturübersicht

2.1. Ätiologie und Epidemiologie der *Salmonella*-Infektion

2.1.1. Mikrobiologische Eigenschaften, epidemiologische Einteilung, Verbreitung und Übertragung von Salmonellen

Mikrobiologische Eigenschaften: Die zur Familie der Enterobacteriaceae gehörende Gattung *Salmonella* unterteilt sich in die Arten *S. enterica* und *S. bongori* (POPOFF et al. 1995). Ihre Vertreter sind gramnegative, 0,7-1,5 x 2,0-5,0 µm große, stäbchenförmige, mit wenigen Ausnahmen durch Begeißelung bewegliche und weltweit vorkommende Bakterien. Die Art *S. enterica* wird in weitere 6 Unterarten aufgefächert, wobei sich die überwiegende Mehrheit aller isolierten Stämme und damit auch die für Warmblüter epidemiologisch und klinisch relevanten Vertreter der Subspezies *enterica* als zugehörig erweisen. Typische Gattungsmerkmale von *Salmonella* sind:

- lactosenegatives Verhalten,
- (meist) Bildung von H₂S,
- positive Lysin- und Ornithindecaboxylasereaktion,
- Verwertung von Citrat als alleinige Kohlenstoffquelle
- und die Fähigkeit zu fakultativ intrazellulärer Lebensweise.

Ihre inzwischen mehr als 2.500 Serovaren konnten bisher von über 100 Tierarten, darunter Insekten und Reptilien, isoliert werden (SELBITZ 1992; DEDIÉ et al. 1993; POPOFF et al. 1995; EPID. BULL. 1996 a).

Epidemiologische Einteilung: Generell wird heute davon ausgegangen, daß alle Salmonellen potentielle Krankheitserreger für Mensch und Tier sind (DINJUS et al. 1998). Trotz der Vielzahl der Serovaren sind es nur einige wenige, die gehäuft in Verbindung mit Erkrankungen beobachtet werden. Unter ihnen gibt es solche, die regelmäßig bei nur wenigen Spezies zu Erkrankungen führen, und andere, die bei vielen Arten am Erkrankungsgeschehen beteiligt sind. Letztere haben durch die Fähigkeit des Speziesüberganges große gesundheitspolitische Bedeutung erlangt. Daher teilen sowohl BLAHA (1993) und MEYER et al. (1993) als auch SELBITZ (1993) die Salmonellen in 3 epidemiologisch unterschiedliche bedeutsame Gruppen ein:

1. **Epidemisch vorkommende, speziesadaptierte Serovaren:** z.B. *S. Typhi*, *S. Paratyphi* beim Menschen; *S. Gallinarum/Pullorum* beim Huhn; *S. Choleraesuis* beim Schwein; *S. Dublin* beim Rind etc..
2. **Sporadisch vorkommende, nicht speziesadaptierte Serovaren:** z.B. *S. Agona*, *S. Infantis* etc..
3. **Endemisch vorkommende, nicht speziesadaptierte Serovaren:** z. B. *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*.

Verbreitung: Ihr weltweites Vorkommen, besonders auch in Tierbeständen, Futtermitteln, tierischen Rohstoffen, Lebensmitteln und landwirtschaftlichen Produkten bzw. Abprodukten, bedingt ein permanentes Risiko der Salmonellenkontamination bzw. des Eintrages von Salmonellen in bisher *Salmonella*-freie Bestände. Nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen bezüglich der Betriebsgröße, Populationsdichte, Nutzungsrichtung und Hygiene scheint es möglich und ökonomisch vertretbar, Salmonellenfreiheit in größeren Tierproduktionsanlagen zu erreichen bzw. zu erhalten. Das weltweite Vorkommen und die Befähigung zum Wirtswechsel lassen Salmonellen daher häufig Ursache von enteritischen Erkrankungen bei Mensch und Tier sein.

Salmonellenübertragung: Durch Umweltkontamination oder Rekontamination, beispielsweise über Abwassereintrag (POKORNÝ 1988), Stäube (HADDOCK 1986), Hausmülldeponien (KÖHLER 1993) und tierische Rohstoffe (Milch, Eier, Fleisch, Bettfedern etc.) (STOLLE 1986; GIESSEN et al. 1992; HARTUNG 1993), muß ständig mit Salmonellen gerechnet werden. Salmonellentragende Insekten, Nager, Wildvögel (TABLANTE und LANE 1989; KA-LOUD et al. 1990; SCHWARTZ 1991; VIELITZ 1993), kontaminierte Weiden und Futtermittel (BULLING und PIETZSCH 1968; GAVAZZI et al. 1979; SATO 1984; BECKER et al. 1988; BISPING 1993; DEDIÉ et al. 1993; KÜHN 1993; STRZALKOWSKI und KOPCZEWSKI 1993; SLAWON et al. 1994; LAMBIRI et al. 1995) sind weitere Infektionsquellen.

Daß eine strikte Kontrolle von Futtermitteln auf das Vorhandensein von Salmonellen geeignet ist, die Infektketten zu begrenzen, zeigt die Praxis in Schweden. Alle importierten Futtermittel und Futtermittelrohstoffe werden auf Salmonellen hin untersucht und im Falle eines positiven Befundes mit Importverbot belegt. Diese Praxis dürfte mit zu der seit 15 Jahren kontinuierlich sinkenden *Salmonella*-Inzidenz bei Rind, Schwein und Huhn beigetragen haben (ELD et al. 1991).

Abhängig von Umweltbedingungen, wie Temperatur, Feuchtigkeit, Lichteinfall etc., sind z.T. sehr lange Überlebenszeiten von Salmonellen dokumentiert worden (DEDIÉ et al. 1993; FORSHELL et al. 1993). Somit bleiben verschiedenste Quellen eine permanente Gefahr, Salmonellen in landwirtschaftliche Produktionsanlagen einzuschleppen.

Tab. 1: Zeitliche Nachweisdauer von Salmonellen in verschiedenen Medien
(aus DEDIÉ et al. 1993)

Medium	max. Nachweisdauer
Abwässer	23 d
getrocknete menschl. Fäzes	39 d
Klärschlamm	ca. 6 Monate
Belebtschlamm tanks	bis 11 Monate
eingetrockneter Rinderdung	1-4 Jahre

Da nicht alle *Salmonella*-infizierten Tiere klinische Erscheinungen zeigen (Erregerlatenz) und Erreger nicht ständig ausgeschieden werden, sind Kotuntersuchungen bei einmaliger Durchführung nur bedingt zur Ermittlung latent infizierter Tiere geeignet. In Gegenwart von Stressoren scheiden die latent infizierten Tiere jedoch erneut Erreger (Salmonellen), oft in erheblichem Umfang, über den Kot aus und können so andere Tiere horizontal (MAYR 1985; SCHWARTZ 1991), Nachkommen auch vertikal infizieren (GÜNTHER 1987; DEDIÉ et al. 1993). Damit ist die Gefahr einer zügigen, mitunter auch unerkannten, stummen Verbreitung im gesamten Bestand, z.B. nach Zukauf von Tieren, gegeben. Nach Eliminierung der an einer Salmonellose erkrankten Tiere bedarf es daher eines langfristigen Monitorings, um noch bestehende latente Infektionen zu erkennen und auszumerzen. Deutlich wird diese Problematik immer wieder durch die hohe Zahl positiver Untersuchungsbefunde von zuvor als gesund und unauffällig eingestuftem Schlachttieren. Je länger die Tiere dabei Stressoren, wie beispielsweise langen Transport- und Vorstapelzeiten, ausgesetzt sind, desto höher ist die Reisolierungsrate von Salmonellen aus Kotproben (CHAU et al. 1977; HARVEY et al. 1977; LIOW und LOH 1977; STOLLE und REUTER 1978; KETERAN et al. 1982; MORGAN et al. 1987; FEHLHABER 1989).

Die sich an den Schlachtvorgang anschließende halbautomatisierte Weiterverarbeitung führt dann zur Kontamination weiterer, bis zu diesem Zeitpunkt salmonellenfreier Schlachtkörper (STOLLE 1986). Unter Berücksichtigung der bisherigen Ausführungen lassen sich die von DEDIÉ et al. (1993) postulierten Übertragungswege von Salmonellen auf und bei Menschen zweifelsfrei nachvollziehen:

1. Infektion durch Umweltkontamination
2. Infektion durch direkten Mensch/Mensch- oder Mensch/Tierkontakt
3. Nahrungsmittel- u. trinkwasserbedingte Infektionen.

Während Infektketten durch direkten Mensch/Mensch- oder Mensch/Tierkontakt keine oder nur geringe Bedeutung beigemessen wird (PÖHN 1983; STOLLE 1986; SELBITZ 1992; HOPPE 1993; EPID. BULL. 1997), besitzen Infektionen durch Umweltkontaminationen und Nahrungsmittel (STOLLE 1986; MEYER et al. 1993; SANDER 1993) weit größere Bedeutung. Über diese beiden letztgenannten Wege kann jederzeit ein erneuter Eintrag von Erregern in die Nahrungskette erfolgen. Die postmortale Kontamination von tierischen Lebensmitteln wird teilweise mit über 80 % veranschlagt und unterstreicht besonders die Bedeutung der Umweltkontamination innerhalb der Infektketten (DEDIÉ et al. 1993; CARRAMINANA et al. 1994).

Die Häufigkeit, mit der Eier, eihaltige Speisen, Backwaren, rohe Fleisch- und unbehandelte Milchprodukte Ursache für *Salmonella*-Erkrankungen sind, hat dazu geführt, daß diese Produktgruppen häufig separat ausgewiesen oder speziell benannt werden (siehe auch **Tabelle 2** - HARTUNG 1993; EPID. BULL. 1996 b; EPID. BULL. 1997). Im Zeitraum 1980-89 konnten in Schottland 84 % der Lebensmittelvergiftungen auf Salmonellen zurückgeführt werden. Dabei waren Geflügelfleisch in 55 %, Milch in 8 % und Eier in 4 % der Fälle ursächlich an den Erkrankungen beteiligt (OBOEGBULEM et al. 1993). Bei der Aufklärung von *Salmonella*-Ausbrüchen erweist sich eine fehlerhafte, teilweise sogar fahrlässige Behandlung von Lebensmitteln immer wieder als Promotor und ermöglicht oftmals erst die große Anzahl menschlicher Erkrankungen (GISSEL 1993). Im Bereich der Schlacht-, Verarbeitungs- und Küchenhygiene sind daher bei Einhaltung allgemeinhygienischer Grundsätze mittelfristig die größten Erfolge bei der Bekämpfung von *Salmonella*-Erkrankungen zu erwarten.

Tab. 2: *Salmonella*-Jahreserhebung in veterinärmedizinischen Instituten 1991/BGA -
prozentualer Nachweis von Salmonellen in untersuchten Proben
(HARTUNG 1993)

	Tierart (diagnostische Untersuchungen und Kotproben)					
	Kalb	Rind	Schwein	Küken	Hühner	Sonst. Geflügel
<i>S.</i> Gesamtnachweis (%)	4,90	5,12	1,67	11,66	5,57	9,48
Anteil STM (%)	67,93	69,42	35,33	12,24	11,22	47,49
Anteil SE (%)	6,62	6,55	3,99	65,33	11,22	9,12
Σ (%) STM + SE	74,55	75,97	39,32	77,57	22,44	56,61
	Lebensmittel					
	Fleisch und -produkte	Geflügelfleisch, -produkte	Eier, eihaltige Speisen, Eiprodukte			
<i>S.</i> Gesamtnachweis (%)	0,90	12,74	1,03			
Anteil STM (%)	38,44	13,90	11,34			
Anteil SE (%)	9,71	34,13	51,26			
Σ (%) STM + SE	48,15	48,03	62,60			

STM - *S. Typhimurium* SE - *S. Enteritidis*

2.1.2. Epidemiologische Aspekte der Serovar *S. Dublin* beim Rind, *S. Choleraesuis* beim Schwein und *S. Gallinarum/Pullorum* beim Huhn

Nach der Einteilung von BLAHA (1993) gelten alle 3 Serovaren als epidemisch vorkommend und speziesadaptiert. Das Vorkommen dieser Serovaren in Tierbeständen ist geographisch und zeitlich jedoch sehr unterschiedlich. Wie **Tabelle 3** zeigt, ändern sich die Nachweishäufigkeiten dieser Serovaren.

Tab. 3: Prozentuale Nachweishäufigkeiten von SCS, SD und SGP bei Schwein, Rind und Huhn innerhalb verschiedener Zeiträume und geographischer Territorien

Zeitraum	Ort	<i>Salmonella</i> -Verteilung (%) bei						Quelle
		Huhn		Rind		Schwein		
1961-65	D	1. SGP	71,76	1. SD	49,25	1. STM	38,05	BULLING und PIETZSCH (1968)
		2. STM	7,09	2. STM	36,48	2. SD	18,35	
		3. SI	3,88	3. SMV	2,32	3. SCS	8,17	
		Σ	82,73	Σ	88,05	Σ	64,57	
1981-85	CRO*	1. STM	21,90	1. SD		1. SCS	89,14	TOPOLKO et al. (1988)
		2. SGP	19,83	2. STM		2. SAO	2,79	
		3. SV	16,31			3. SE	2,51	
		Σ	58,04	ohne prozentualen Nachweis		Σ	94,44	
1985-86	AUS**	1. SS	40,90	1. SD	52,40	1. SDE	19,00	MURRAY (1987)
		2. STM	26,70	2. STM	33,40	2. SH	15,40	
		3. SX	4,30	3. SBM	5,80	3. STM	11,20	
		Σ	71,90	Σ	91,60	Σ	45,60	

* Kroatien

** Australien

SAO *S. Abortusovis*

SBM *S. Bovismorbificans*

SCS *S. Choleraesuis*

SD *S. Dublin*

SDE *S. Derby*

SE *S. Enteritidis*

SGP *S. Gallinarum/Pullorum*

SH *S. Havana*

SI *S. Infantis*

SMV *S. Montevideo*

SS *S. Sofia* (Subgenus 2)

STM *S. Typhimurium*

SV *S. Virchow*

SX *S. 4, 12:d:-*

Rind: BULLING und PIETZSCH (1968) stellten in sehr ausführlicher Weise *Salmonella*-Befunde in möglichen Infektionsquellen (Tierarten, Futtermittel, Lebensmittel etc.) für den Zeitraum 1961-65 für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland zusammen. Bei Rindern ergaben sich die 3 häufigsten *Salmonella*-Nachweise durch die Serovaren **S. Dublin** (49,25 %), *S. Typhimurium* (36,48 %) und *S. Montevideo* (2,32 %).

Auch 2 Jahrzehnte später konnten TOPOLKO et al. (1988) über einen gleich langen Untersuchungszeitraum für das Gebiet des heutigen Kroatiens die Dominanz der Serovaren **S. Dublin** und *S. Typhimurium* bestätigen. Es muß allerdings angemerkt werden, daß diese Nachweisraten ausschließlich von Sektionsmaterial stammen. Offen bleibt, ob die

Serovarverteilung bei Untersuchung lebender Rinder ebenfalls diesem Muster gefolgt wäre, oder ob die Serovaren **S. Dublin** und *S. Typhimurium* für Rinder besonders virulent sind und deshalb in diesem Umfang aus verendeten Tieren isoliert wurden.

Auch auf dem australischen Kontinent gleicht das Verteilungsmuster von Salmonellen des Rindes 1985-86 in den beiden am häufigsten isolierten Serovaren den Beobachtungen von BULLING und PIETZSCH (1968) für Deutschland im Zeitraum 1961-65. Unterschiede ergeben sich nur in der am dritthäufigsten isolierten Serovar, die keine Übereinstimmung zwischen Deutschland 1961-65 und Australien 1985-86 mehr aufweist (MURRAY 1987).

Die neueste Langzeitanalyse von HELMUTH et al. (1998) für den Zeitraum 1974-1997 zeigt für die Bundesrepublik Deutschland eine Erregerverschiebung. Die Serovarverteilung der vom Rind stammenden und in den Jahren 1996/97 vom Nationalen-Referenz-Labor untersuchten Proben weist in 86,5 % der Fälle *S. Typhimurium* und in etwa 9 % der Fälle *S. Enteritidis* aus. Die Feindifferenzierung der Stämme bestätigte einen weiteren prozentualen Anstieg des Lysotyps DT 104 im Jahr 1997 auf 74,5 % Nachweisrate.

Betrachtet man diese 4 Quellen, bleibt festzustellen, daß die Serovaren **S. Dublin** und *S. Typhimurium* bei Rindern in vollkommen unterschiedlichen Territorien eine große Bedeutung besitzen; auch wenn der Nachweis von **S. Dublin** in Deutschland in den 90er Jahren unbedeutend ist.

Schwein: Anders hingegen stellen sich die Nachweisraten von Salmonellen des Schweines dar. Während BULLING und PIETZSCH (1968) den Serovarennachweis bei Schweinen für die Bundesrepublik (1961-65) mit 38,05 % durch *S. Typhimurium*, 18,35 % durch *S. Dublin* und 8,17 % durch **S. Choleraesuis** beziffern, zeigte sich bei Untersuchungen von HARVEY et al. (1977) zum *Salmonella*-Status von Schlachtschweinen am Cardiffer Schlachthof eine abweichende Verteilung für den Zeitraum 1968-75 (*S. Typhimurium* 31,94 %, *S. Heidelberg* 9,51 %, *S. Dublin* 7,90 %). Die Serovar **S. Choleraesuis** konnte während dieses Zeitraumes erstaunlicherweise überhaupt nicht nachgewiesen werden. Ob dies aber auf die ausschließliche Verwendung von Selenit- und Tetrathionatanreicherungsmedien zurückzuführen ist, welche für die Isolierung von **S. Choleraesuis** ungeeignet scheinen (SMITH 1959), bleibt unklar.

Auf dem Gebiet Kroatiens dominiert im Zeitraum 1981-85 hingegen die Serovar **S. Choleraesuis** mit über 89 % Nachweisrate bei Untersuchungen an verendeten Tieren (TOPOLKO et al. 1988). In Australien wurde 1985-86 die in Kroatien dominierende Serovar **S. Choleraesuis** jedoch lediglich mit 2,4 % Nachweisrate ausgewiesen. Damit ist

S. Choleraesuis als die am neunthäufigsten isolierte Serovar von Schweinen in Australien gerade noch explizit erwähnt (MURRAY 1987).

Beim Schwein manifestieren sich offenbar in Abhängigkeit von der *Salmonella*-Serovar unterschiedliche Infektionsverläufe. Während bei klinischen Erkrankungen vorrangig die Serovar **S. Choleraesuis** nachgewiesen wurde (TOPOLKO et al. 1988; SCHWARTZ 1991), läßt sich in einigen Ländern von als gesund eingestuften Schlachtschweinen häufig die Serovar *S. Derby* isolieren (JAYARAO et al. 1989). In Ungarn stieg die Nachweisrate dieser Serovar seit 1947 kontinuierlich an und dominiert mittlerweile in einigen Schweinebeständen und bei gesunden Schlachtschweinen (JAYARAO 1990). BIRÓ et al. (1989) identifizierten Sauen als *Salmonella*-Reservoir, während Eber die geringste *Salmonella*-Inzidenz zeigten. Dauerausscheider konnten unter Tieren mit einem Alter über 80 Tagen ermittelt werden. Durch die Untersuchung von Kotproben auf einem Budapester Schlachthof konnten JAYARAO et al. (1989) die prävalente Dominanz von *S. Derby* in Ungarn bestätigen (*S. Derby* 70,80 %, *S. Infantis* 9,22 %, *S. Typhimurium* 8,33 %).

Die Dominanz der Serovar *S. Derby* bei als gesund eingestuften Schlachtschweinen konnte der Literaturübersicht von JAYARAO (1990) zufolge auch in den USA, Singapur, Hongkong und Ägypten beobachtet werden.

Die Serovarenverteilung bei Schlachtschweinen in Deutschland folgt allerdings nicht dem von JAYARAO (1990) beschriebenen Trend. Die Serovar *S. Derby* wurde beim Schwein erst 1994 mit 7,2 % Nachweisrate als dritthäufigste Serovar (*S. Typhimurium* 65,0 %, **S. Choleraesuis** 15,3 %) auffällig. Seither zeigt diese Serovar mit etwa 6 % Anteil an der jährlichen *Salmonella*-Nachweisrate einen konstanten Verlauf. Die Serovar *S. Typhimurium* baute hingegen die von BULLING und PIETZSCH (1968) beobachtete führende Position aus. Unter Berücksichtigung verschiedener mikrobiologisch aufgearbeiteter Proben (Kot, Lymphknoten, Oberflächentupfer) ist KÄSBOHRER et al. (1997) zufolge in Deutschland mit ca. 10 % *Salmonella*-Nachweisrate bei Schlachtschweinen zu rechnen. Dabei hat die Serovar *S. Typhimurium* mit 72,3 % aller Nachweise eine absolute Dominanz erreicht - *S. Give* (6,0 %) und *S. Derby* (5,9 %) sind die am zweit- und dritthäufigsten isolierten Serovaren.

Die zeitliche und territoriale Verteilung von *Salmonella*-Nachweisen beim Schwein zeigt demnach keine Übereinstimmung. Während in Deutschland nach wie vor die Serovar *S. Typhimurium* dominiert, überwiegt in vielen anderen Gebieten die Serovar *S. Derby* bei als gesund eingestuften Schlachtschweinen.

Huhn: Die Serovar *S. Gallinarum/Pullorum* spielte in Deutschland zwischen 1961-65 mit 71,76 % aller isolierten Serovaren eine dominierende Rolle (*S. Typhimurium* 7,09 %, *S. Infantis* 3,88 %) (BULLING und PIETZSCH 1968).

Eine solche Dominanz läßt sich dagegen für den Zeitraum 1981-85 in Kroatien nicht erkennen, wo die Serovar *S. Gallinarum/Pullorum* mit 19,83 % am zweithäufigsten (*S. Typhimurium* 21,90 %, *S. Virchow* 16,31 %) (TOPOLKO et al. 1988) isoliert wurde. Die Daten gehen wiederum auf Sektionsbefunde zurück und beinhalten sowohl Hühner als auch anderes Geflügel. In einer weiteren Untersuchung zu *Salmonella*-Nachweisen bei Geflügel (inklusive Hühner, Truthühner, Enten, Gänse, Fasane und Wachteln) für den Zeitraum 1986-91 konnte PRUKNER-RADOVCIC (1992) in Kroatien eine sinkende Inzidenz bei gleichzeitiger Zunahme der Serovarenvielfalt beobachten. *S. Gallinarum/Pullorum* wurde mit 5,69 % nur noch als vierthäufigste Serovar isoliert (*S. Enteritidis* 32,23 %, *S. Virchow* 29,95 %, *S. Typhimurium* 18,29 %).

Für Australien lassen sich dagegen in den Statistiken von MURRAY (1987) für die Jahre 1985-86 bei Hühnern keine Aussagen zu *S. Gallinarum/Pullorum* finden. Die drei häufigsten *Salmonella*-Nachweise gehen auf *S. Sofia* (40,90 %), *S. Typhimurium* (33,40 %) und *S. 4,12:d-* (4,30 %) zurück.

Untersuchungen in der ehemaligen DDR ergaben bei Hühnern in Hobbyhaltungen (10-30 Tiere) einen positiven *S.-Gallinarum/Pullorum*-Befund in 7,80 % der Bestände (SCHOBRIES et al. 1990).

In Griechenland stammt die überwiegende Mehrheit der *Salmonella*-Nachweise von Geflügel (88,70 %) im allgemeinen und Hühnern (ca. 67 %) im besonderen. Zwischen 1985 und 1990 sank der *S.-Gallinarum/Pullorum*-Nachweis von 80 auf 16 %, obgleich im Gegenzug der Nachweis von *S. Enteritidis* von 1 auf 40 % anstieg (LAMBIRI et al. 1995).

Bei Hühnern ändert sich demnach ebenfalls die Bedeutung einzelner *Salmonella*-Serovaren aufgrund unterschiedlicher Nachweishäufigkeiten. Der überaus deutliche Rückgang der Serovar *S. Gallinarum/Pullorum* ist mit Sicherheit auf die Anstrengungen bei der Bekämpfung dieses Erregers in den industriellen Geflügelhaltungen zurückzuführen.

Untersuchungen von SIMKO (1988) zeigen jedoch, daß diese rückläufige Nachweishäufigkeit noch nicht überall zu beobachten ist. In tschechoslowakischen Geflügelfarmen mit latentem *Salmonella*-Geschehen fand dieser Autor *S.-Gallinarum/Pullorum*-Prävalenzen von 30,75 %. Damit rangierte *S. Gallinarum/Pullorum* in der Nachweishäufigkeit noch vor *S. Typhimurium* (21,65 %)

und *S. Agona* (9,18 %). Obwohl die Literatur übereinstimmend von verlustreichen Erkrankungen durch ***S. Gallinarum/Pullorum*** berichtet, ergab sich in der Untersuchung von SIMKO (1988) eine abweichende Nachweishäufigkeit bei klinischen Erkrankungen. Die Serovaren *S. Typhimurium*, *S. Infantis* und ***S. Gallinarum/Pullorum*** waren mit 43,39 %, 15,61 % bzw. 10,85 % Nachweisrate für klinische Erkrankungen in diesen Beständen verantwortlich (SIMKO 1988).

Im Distrikt Haryana (Indien) stiegen bei Hühnern sowohl Morbidität als auch Letalität zwischen 1987-90 von 8,20 % auf 10,80 % bzw. von 4,80 % auf 7,60 %. Die Hauptursachen hierfür waren *E. Coli* und ***S. Gallinarum/Pullorum***. Die maximale Letalität wurde durch ***S. Gallinarum/Pullorum*** mit 10,54 % hervorgerufen. Gleichzeitig wurde jedoch auf die Klimaabhängigkeit wechselnder Inzidenzen hingewiesen (MAHAJAN et al. 1994). GILL et al. (1988) berichteten über 2 größere Ausbrüche in Legebeständen in Indien, bei denen 5.800 bzw. 10.000 Hühner betroffen waren. Auffällig wurden diese Ausbrüche durch zurückgehende Eiproduktion, blasse Kämmen und eine anhaltende Letalität. Bei serologischen Untersuchungen wurden auf einer Farm 67,50 % der Befunde als positiv bewertet, während die *Salmonella*-Inzidenz nach serologischer Untersuchung auf der zweiten Farm je nach Stall zwischen 2-10 % schwankte. Die bakteriellen Isolate erwiesen sich als ***S. Gallinarum***.

Untersuchungen von Geflügelproben zwischen 1991-95 in Polen ergaben *Salmonella*-Inzidenzen von 10,50-43,30 %, wobei *S. Enteritidis* dominierte. Dieses Serovar wurde überwiegend bei Küken im Alter bis 3 Tagen nachgewiesen. Eine eventuell transovariell übertragene Infektion sollte aufgrund der Altersstruktur nicht gänzlich ausgeschlossen werden. In absteigender Häufigkeit wurden weiterhin die Serovaren ***S. Gallinarum***, *S. Typhimurium* und *S. Choleraesuis* isoliert (BLASZCZAK et al. 1996).

Zwischen 1994-95 wurden in Bangladesch aus 350 postmortal untersuchten Tieren 40 Isolate von ***S. Gallinarum*** und ***S. Pullorum*** gewonnen (HOQUE et al. 1997).

Die wohl detailliertesten Untersuchungen zum *Salmonella*-Status von Geflügelfarmen dürften derzeit aus Jordanien stammen. Zur Untersuchung gelangten sowohl verendete als auch lebende Broiler, Legehennen und Elterntiere, deren Herden *Salmonella*-Nachweise zeigten. Dabei ergaben sich nachfolgende *Salmonella*-Inzidenzen in den einzelnen Nutzungsrichtungen: Legehennen (20,5 %), Broiler (19 %) und Elterntiere (17,9 %). Die *Salmonella*-Inzidenz zwischen den einzelnen Provinzen schwankte zwischen 11 % und 25,6 %. Häufigstes Isolat war ***S. Gallinarum*** (ALSHAWABKEH und YAMANI 1996).

Möglicherweise hat die Bestandskonzentrierung in der Geflügelhaltung selbst dazu beigetragen, daß sich die Nachweishäufigkeit von *Salmonella*-Serovaren über die Jahre verändert hat. Aufgrund sich vereinheitlichender Produktionsstrukturen (Elterntierbetriebe, Brütereien, Legehennenbetriebe etc.) ist eine gewisse genetische Uniformität der Bestände im Bereich des Wirtschaftsgeflügels zu verzeichnen (PIGNATO et al. 1996). Interessant sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen zu Wechselwirkungen von genetischer Wirtsvielfalt und Erregerempfindlichkeit. HUNTER (1992) wies in einem Computermodell darauf hin, daß die genetische Vereinheitlichung der Wirtstiere anfänglich zu einer Reduzierung der Erreger führt. Allerdings werden dabei einige wenige Erreger selektiv bevorteilt. Im 2. Schritt können sich diese Erreger in einer nun homogenen Wirtspopulation besser entfalten als sie dies in einer genetisch unterschiedlicheren und damit heterogenen Population könnten.

Das Ergebnis dieser Wechselwirkung zwischen Erreger und Wirt ist eine höhere Anfälligkeit der homogenen Population. Damit dürfte sich auch die Gefahr neuer Epidemien in diesen Beständen erhöhen. Möglicherweise sind die hohen Nachweisraten von *S. Enteritidis* oder *S. Typhimurium* darauf zurückzuführen.

Die Literatur weist im Zusammenhang mit *Salmonella*-Infektionen bei Mäusen auf ähnliche Beobachtungen hin. Hier sind deutliche Unterschiede in der Empfänglichkeit verschiedener Mäusestämme für *Salmonella*-Infektionen zu verzeichnen. (ROBSON und VAS 1972; EISENSTEIN und SULTZER 1983; SELBITZ et al. 1984; siehe **Tabelle 4**).

2.2. Epidemiologischer Prozeß der *Salmonella*-Infektionen

2.2.1. Allgemeines (Infektionsvorgang, Verlaufsformen, Tierart-, Altersbezug)

Infektionsvorgang: Die orale Aufnahme von Salmonellen über Futtermittel und Kot stellt den häufigsten Infektionsweg dar. Auf die Häufigkeit und Intensität der Aufnahme nehmen Haltungssysteme, wie Käfig-, Laufstall- oder Bodenhaltung, und kontaminierte Futtermittel ebenso wie die Einschleppung durch den Zukauf latent infizierter Tiere und das Vorkommen infizierter Vorratsschädlinge, wie Insekten bzw. Nager, Einfluß. Die so aufgenommenen Erreger müssen sich mit verändernden Bedingungen auseinandersetzen. Im Magen-Darm-Kanal sind sie unterschiedlichen pH-Werten, Nahrungsangeboten und Transportgeschwindigkeiten ausgesetzt. Zusätzlich müssen humorale und zelluläre Abwehrmechanismen überwunden werden, wenn der Erreger in die Gewebe bzw. in den

Organismus eindringen will. Abhängig davon, wo sich Salmonellen ansiedeln konnten, sind unterschiedliche Auswirkungen zu erwarten. Diese reichen von lokal begrenzten enteritischen Infektionen unterschiedlicher Schwere bis hin zu Septikämien. Auch eine Kolonisation und selbst eine Invasion ist ohne das Auftreten klinischer Symptome möglich (latente Infektion).

Verlaufsformen: *Salmonella*-Infektionen können in Abhängigkeit von der Abwehrlage betroffener Individuen, den beteiligten Serovaren und dem Manifestationsort in 4 verschiedene Verlaufsformen münden. Diese reichen von (1) symptomloser Trägerschaft = Latenz über (2) enteritische Verlaufsformen zu (3) lokal begrenzten und abszedierenden (IIDA 1984) oder (4) systemischen Infektionen (WERNER et al. 1979). Die Ausprägung der Erkrankung ist aber keineswegs auf eine der genannten Verläufe beschränkt, sondern fließend im Übergang, oftmals unter Beteiligung mehrerer Formen. Da latente Infektionen nicht unbedingt zu Leistungsdepressionen führen und sich zudem nicht nur auf den Magen-Darm-Trakt beschränken, sind sie mitunter außerordentlich schwer zu erkennen. Bei Schweinen finden sich beispielsweise vielfach positive Befunde in den Mediastinallymphknoten (SMITH 1959; MOO et al. 1980).

Abhängig von Umweltbelastungen, die allgemein als Streß zusammengefaßt werden können, kommt es zu einer Störung des bis dahin möglicherweise kommensalen Verhältnisses der Salmonellen im Organismus. Dies führt letztendlich dazu, daß die latente, bisher symptomlose Infektion in einen Infektionsverlauf mit klinischen Auswirkungen übergeht.

Pathologisch-anatomische Veränderungen: Diese sind von der Verlaufsform abhängig, können bei latenten Infektionen gänzlich fehlen und beschränken sich bei perakutem Geschehen oft auf katarrhalische Enteritiden. In akut septikämischen und subakuten Fällen überwiegen Schwellungen parenchymatöser Organe (Leber, Milz, Lymphknoten) teilweise mit partiellen oder generalisierten Entzündungen, ausgeprägten Gastroenteritiden, Petechien und Zyanosen oder generalisierte Thrombosen. Nekrotische Veränderungen besonders im Bereich der Peyerschen Platten (Rind und Schwein) und des Blinddarmes (Hühnervogel) kennzeichnen chronische Verläufe. Bei auffälligen pathologischen Veränderungen ist in aller Regel ein direkter Erregernachweis möglich.

Tierartbezug: Die klinischen Kriterien für adaptierte *Salmonella*-Serovaren definierte SCHÖLL (1982) mit häufigem und regelmäßigem Auftreten bei einer bestimmten Tierart als Hauptwirt, Besonderheiten in der Infektkette, einer schweren klinischen Symptomatik mit pathologisch-anatomischen Veränderungen und einer Neigung zu septikämischen Verläufen. Diese Beschreibung trifft für *S. Dublin*, *S. Choleraesuis* sowie *S. Gallinarum/Pullorum* bei Rind, Schwein und Huhn zu. SAPHRA und WASSERMANN (1954) zufolge wurde die Verbindung des Hogcholera-Bazillus (später *S. Choleraesuis*) zum Schwein bereits 1885 in den USA von Salmon und Smith beschrieben. Etwa um 1930 erkannte man auch die enge Beziehung von *S. Dublin* zu Rindern.

Erfolge bei der Bekämpfung von *S. Dublin*, *S. Choleraesuis* und *S. Gallinarum/Pullorum* haben die Bedeutung dieser Serovaren für bestimmte Tierarten zum Teil zurückgedrängt (siehe auch 2.1.2.). Allerdings war der Rückgang dieser als adaptiert geltenden Serovaren bei den entsprechenden Tierarten mit einem verstärkten Auftreten von *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium* gekoppelt. Diese beiden Serovaren haben dadurch große gesundheitspolitische Bedeutung erlangt (vergleiche **Tabelle 2** und **3**).

Altersbezug: Allgemein gilt, daß Jungtiere eher einen akuten Krankheitsverlauf, bis hin zu septikämischer Besiedlung innerer Organe, mit teilweise hoher Letalität zeigen, während ältere Tiere oftmals nur durch gastrointestinale Veränderungen bei rückläufiger Morbidität und Letalität auffällig sind (BIRÓ et al. 1989). Chronische Infektionen überwiegen in diesem Altersbereich, und auch der Anteil latenter Infektionen steigt. Daher sind ältere Tiere (Zucht- u. Masttiere) häufig Ursache für die Persistenz von *Salmonella*-Infektionen in Beständen und verantwortlich für eine horizontale und vertikale Verbreitung (BIRÓ et al. 1989). In letzter Zeit werden aber auch gehäuft schwerste septikämische *S. Typhimurium*-Erkrankungen mit tödlichem Ausgang bei erwachsenen Rindern beobachtet.

2.2.2. Klinische Auswirkungen von *S. Dublin* beim Rind

Beim Kalb überwiegen akut septikämische Krankheitsverläufe mit Veränderungen im Magen-Darm-Trakt, Respirationsapparat und multiplen Arthritiden bei hoher Letalität. Die häufig wäßrig schleimigen, zum Teil auch blutdurchsetzten, übelriechenden Durchfälle sind darüber hinaus mit systemischen Reaktionen, wie Fieber und Veränderungen an Nieren, Leber bzw. Milz, verbunden. In diesem Stadium werden Salmonellen in großer

Anzahl mit dem Kot ausgeschieden. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit weiterer horizontaler Infektionen durch fäkal-orale Infektketten.

Ältere Jungtiere zeigen hingegen oft nur noch abgeschwächte Krankheitsverläufe mit intermittierendem Durchfall und Fieber, bei allgemeinem Kümern, Gewichtsverlust und erhöhter Anfälligkeit für sekundäre Infektionen.

Erwachsene Tiere sind häufig nur noch latent infiziert. Erst durch andere primäre Erkrankungen, z.B. Metritiden oder Mastitiden, wird eine latente *Salmonella*-Infektion erneut aktiviert und hauptsächlich über Kot- und Milchkontamination weiterverbreitet. Solche Tiere sind als Erregerquelle für horizontale und vertikale Übertragungen im Bestand nicht zu unterschätzen. Tragende Kühe können durch die Summe solcher Belastungen sogar verkalben. Dauerausscheider sind in diesem Zusammenhang beschrieben worden (MERCK VETERINARY MANUAL 1991).

2.2.3. Klinische Auswirkungen von *S. Choleraesuis* beim Schwein

Infektionen mit *S. Choleraesuis* führen der Literatur zufolge häufig zu schweren septikämischen Erkrankungen (WILCOCK et al. 1976; GÜNTHER 1987; SIMMONS et al. 1988). Die Altersstrukturierung der Salmonellose beim Schwein gestaltet sich wie folgt: Saugferkel erkranken aufgrund der laktogen übertragenen Immunität nur sehr selten an Salmonellen (ROOF et al. 1992 a). Das Krankheitsgeschehen ist mehr in die Läuferaufzucht und beginnende Mastperiode verlagert, wenn Stressoren einen gewissen Schwellenwert überschreiten und die laktogen erworbene Immunität nachzulassen beginnt (WILCOCK et al. 1976; UECKER et al. 1978; ROOF et al. 1992 a). Dann zeigen sich bei akutem Verlauf zum Teil hohes Fieber und mitunter schwere Kreislaufstörungen, die sich in zyanotischen Veränderungen von Ohren, Rüsselscheibe, Bauchdecke und Gliedmaßen äußern (UECKER et al. 1978).

Subakute oder mehr chronische Verläufe äußern sich mit undulierendem Fieber, Kümern, wechselnden, teilweise blutigen Durchfällen, Rückgängen in den Lebendmassezunahmen, Veränderungen im respiratorischen System mit kruppös-nekrotisierenden und trocken-käsigen Pneumonien kranialer Lungenbereiche, Nasen-, Augenausfluß, mitunter auch Husten und Niesen (GÜNTHER 1987; SCHWARTZ 1990). Typische Veränderungen zeigen sich im Magen-Darm-Trakt mit ödematös geschwollenen Schleimhäuten und Mediastinallymphknoten, membranösen, später auch nekrotisierenden

Belägen mit besonderer Affinität zu den Peyerschen Platten (WILCOCK et al. 1976). Multiple Petechien auf Schleimhäuten und serösen Überzügen sind ebenso wie vereinzelte Nekroseherde in der Leber, seltener in anderen parenchymatösen Organen, zu finden. Häufig sind Milz und Leberschwellungen auffällig (WILCOCK et al. 1976; REED et al. 1986; GÜNTHER 1987; SCHWARTZ 1990).

Dauerausscheider nach akuter Erkrankung sind möglich. In seltenen Fällen wurden auch Aborte 3-4 Wochen vor dem Abferkeltermin beobachtet (RENAULT 1982; GÜNTHER 1987; BIRÓ et al. 1989; SCHWARTZ 1990).

2.2.4. Klinische Auswirkungen von *S. Gallinarum*/Pullorum beim Huhn

Die Unterteilung der durch abweichende StoffwechsellLeistungen differenzierbaren Erreger des Hühnertyphus in *S. Gallinarum* und *S. Pullorum* hält KÖSTERS (1992) aufgrund gleichartiger klinischer Erscheinungen für nicht gerechtfertigt. Auch im Sinne der Adaptation sind keine Unterschiede erkennbar, so daß beide Erreger gemeinsam besprochen werden. Durch die konsequente Bekämpfung von *S. Gallinarum*/Pullorum Infektionsherden konnte diese weltweit verbreitete Hühnererkrankung besonders in den stark konzentrierten Geflügelbeständen zurückgedrängt werden. Dennoch kann nicht gesagt werden, daß diese Erkrankung generell keine Beachtung mehr verdient. In kleinen Hobbyhaltungen, sowie in größeren Beständen in Entwicklungsländern besteht nach wie vor ein Reservoir, und es wird immer wieder von verlustreichen Ausbrüchen berichtet (GILL 1988). Eine horizontale und vertikale Übertragung dieser Serovaren ist belegt (SCHOBRIES et al. 1990; MATTHES 1992) und kann besonders bei Küken, wo diese *Salmonella*-Infektion als weiße Kükenruhr bekannt ist, innerhalb der ersten beiden Lebenswochen zu einer Letalität von 100 % führen, während erwachsene Tiere nur vereinzelt durch diese Serovar in Form chronischer Erkrankungen mit sporadischer Letalität betroffen sind (GAST und BEARD 1990). Erkrankte Tiere fallen durch zunächst unspezifische Veränderungen auf, wie generelle Schwäche, rauhes Gefieder, Atemnot, Kümmern, Gelenkentzündungen, sinkende Futteraufnahme und Fieber. Charakteristischer ist der bei enteralem Verlauf auftretende weißgelblich bis grünliche und riechende Durchfall. Auffällige Organvergrößerungen betreffen besonders Milz und Leber. Darüber hinaus können subkapsuläre herdförmige Nekrosen in parenchymatösen Organen (Leber, Milz, Nieren) beobachtet werden, wenn die Darm-Blut-Schranke überwunden wurde und

sich ein septikämisches Geschehen entwickelte. Besonders die Leber zeigt dann graugelbe bis gelbgrüne Verfärbungen und hat eine brüchige Konsistenz. Ausgedehnte Peritonitiden mit exzessiver Bildung von Peritonealflüssigkeit sind beschrieben (HART und HUNGERFORD 1936). Typisch sind weiterhin Myo- und Perikarditiden, teilweise mit miliaren Abszessen, verdicktem Perikard und Verkäsungen im Cavum pericardii und den Blinddarmsäcken (KÖSTERS 1992).

Bei erwachsenen Hühnern im legereifen Alter dominieren chronische Erkrankungen mit Rückgang der Legeleistung (GAST und BEARD 1990), blassen, eingefallenen Kämmen, entzündlich veränderte bzw. gelbgrünlich verfärbte, degenerierte Eizellen und/oder Ovarien, Ovarentzündungen und -verkäsungen (EL SERGANY und MOHAMMED 1973). Die sonstigen Organveränderungen entsprechen denen der Küken, sind in aller Regel aber nicht so schwerwiegend (HART und HUNGERFORD 1936; SCHOBRIES et al. 1990). Die Morbiditäts- und Letalitätsraten liegen im allgemeinen unter denen der Jungtiere.

2.3. Salmonellen als Zoonoseerreger

2.3.1. Inzidenz, Dunkelziffer, Ursachen

Inzidenz: Seit den 80er Jahren kam es zu einer stetig ansteigenden Zahl gemeldeter *Salmonella*-Erkrankungen beim Menschen. Aufgrund der weltweiten Häufigkeit ihres Auftretens dürfte sie gleichzeitig die bedeutendste Zoonose überhaupt sein (MAYR 1985; FEHLHABER 1989) und verdient daher vorrangige Bekämpfung (STOLLE 1986).

Besondere Bedeutung haben in diesem Zusammenhang die nach Einteilung von BLAHA (1993) endemisch vorkommenden und wirtsunspezifischen Serovaren wie *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium*.

Für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland gipfelte diese Entwicklung in 195.378 gemeldeten Fällen im Jahr 1992 (STATISTISCHES BUNDESAMT 1997). Seither ist die Gesamtstatistik rückläufig (1996 bundesweit 109.497 Erkrankungen, 1997 bundesweit 105.316 Erkrankungen – EPID. BULL. 1998), für einzelne Bundesländer (Sachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen) ergab sich 1996 jedoch wieder ein Anstieg der Erkrankungszahlen über das Niveau von 1995. Daher besteht kein Grund für ein Nachlassen in den Bemühungen, diese bedeutendste Zoonose zurückzudrängen, die nach wie vor häufigste Ursache von erregerbedingten Durchfallerkrankungen ist (EPID. BULL. 1997).

Dunkelziffer: Die Angaben zur Abschätzung der Dunkelziffer für die tatsächliche Erkrankungsinzidenz schwanken in Deutschland zwischen dem 10-12fachen (PIETZSCH 1985; GERIGK und TEUFEL 1990; GROSSKLAUS 1990; KÜHN 1993; SELBITZ und BISPING 1995). Vergleicht man internationale Quellen und unterstellt, daß die Meldepflicht von *Salmonella*-Erkrankungen im gleichen Umfang wie in Deutschland wahrgenommen wird, erscheint der Faktor 10-12 eher vorsichtig gewählt. Für die U.S.A. wird die Dunkelziffer mit dem 20-100fachen der gemeldeten Fälle beziffert (WERNER et al. 1979; CHALKER und BLASER 1988; TAUXE 1991). In der Bundesrepublik Deutschland muß also für das Jahr 1997 selbst bei Verwendung des kleinsten diskutierten Faktors zur Ermittlung der Dunkelziffer (10-fach) noch von mindestens 1,1 Mio. Erkrankungen durch Salmonellen ausgegangen werden.

Ursachen: Übereinstimmend wird das rapide Ansteigen der *Salmonella*-Erkrankungen auf kontaminierte Lebensmittel im weitesten Sinne zurückgeführt (STOLLE 1986; FEHLHABER 1989; TAUXE 1991; KÜHN 1993; SANDER 1993; EPID. BULL. 1997). Vorherrschende Serovaren bei den 109.497 gemeldeten *Salmonella*-Erkrankungen im Jahr 1996 auf dem Gebiet der Bundesrepublik Deutschland waren: (1) *S. Enteritidis* (60 %), (2) *S. Typhimurium* (25 %), (3) *S. Bovismorbificans* (rund 1,5 %) und (4) *S. Infantis* (1,1 %) (EPID. BULL. 1997).

Die unter 2.1.1. gemachten Ausführungen bezüglich der vielfältigen Möglichkeiten zur Kontamination, Rekontamination und nachfolgender Distribution von salmonellenbehafteten Lebensmitteln machen deutlich, daß auf absehbare Zeit Salmonellenfreiheit von Lebensmitteln nicht mit absoluter Sicherheit garantiert werden kann (SPIKA et al. 1987; FEHLHABER 1989; ANHALT 1993).

Untersuchungen über die *Salmonella*-Inzidenz in Rohmilch der Jahre 1990-93 in England und Wales bzw. Irland weisen 0,36 % bzw. 0,1 % der Proben als *Salmonella*-haltig aus (REA et al. 1992; O'DONNELL 1995) und unterstreichen diese Aussage nachhaltig.

Epidemiologische Untersuchungen von Salmonellosen des Menschen haben darüber hinaus ein erhöhtes Infektionsrisiko durch Kontakt zu salmonellentragenden Tieren nachgewiesen (WALL et al. 1995). Eine besondere Rolle spielen hierbei als Haus- und Heimtiere gehaltene Arten. Ein Bericht von SVITLIK et al. (1992) gibt Hinweis darauf, daß auch Entenküken und Hühner, die als Haustiere gehalten werden, Infektionsquellen für den Menschen darstellen können. Untersuchungen von D'AOUST et al. (1990) haben

eindrucksvoll belegt, daß selbst Rotwangenschmuckschildkröten (*Pseudemys scripta elegans*) durch chronische Besiedlung mit und Ausscheidung von oftmals auch antibiotikaresistenten Salmonellen ein Gesundheitsrisiko für Menschen darstellen. Daher sollten Überlegungen bezüglich des Infektionsrisikos und der Empfänglichkeit von Kleinkindern und Jugendlichen gegenüber Krankheitserregern, wie Salmonellen, bereits bei der Auswahl von Haustieren berücksichtigt werden.

2.3.2. Verlauf und Auswirkungen von Infektionen mit den Serovaren *S. Dublin*, *S. Choleraesuis* und *S. Gallinarum/Pullorum* beim Menschen

Alle nachfolgenden Ausführungen beziehen sich nur auf humane Infektionen mit den Serovaren *S. Dublin*, *S. Choleraesuis* bzw. *S. Gallinarum/Pullorum*. In den Übersichtsstatistiken werden diese Serovaren aufgrund ihrer relativ geringen Fallzahlen in der Regel nicht explizit ausgewiesen. In einer von HELMUTH et al. (1985) veröffentlichten Studie über die 7 weltweit am häufigsten bei Mensch und Tier beobachteten Serovaren sind jedoch auch die Serovaren *S. Dublin* und *S. Choleraesuis* aufgeführt.

Salmonellen sind in der Lage, auch bei physiologischer Darmflora einen engen Schleimhautkontakt herzustellen und die Darmschleimhaut zu infizieren, während die meisten anderen Erreger unter diesen Bedingungen innerhalb von 24-48 h wieder vollständig ausgeschieden werden. Möglicherweise unterstützt die Fähigkeit zu fakultativ intrazellulärer Lebensweise Salmonellen hierbei.

Humane Infektionen mit den Serovaren *S. Dublin* und *S. Choleraesuis* werden durch die Verwendung von Antacida remedia und oralen Antibiotikatherapien offenbar besonders unterstützt (TAYLOR et al. 1982). Erstere limitieren die Magensäureproduktion und senken dadurch wahrscheinlich die notwendige Infektionsdosis der nicht säurefesten Salmonellen. Eine orale Antibiotikatherapie stört darüber hinaus die physiologische Darmflora und unterstützt Salmonellen bei der Infektion des Darmepithels (WEISSBLUTH et al. 1981; WELLS et al. 1988). Bei Patienten kann sich das Infektionsrisiko durch Salmonellen dieser Serovaren aufgrund einer Antibiotikatherapie möglicherweise sogar erhöhen. Erschwerend kommt hinzu, daß diese Serovaren überdurchschnittlich häufig in Blutkulturen und Gewebeproben nachgewiesen werden, was deren septikämisches Potential unterstreicht (TAUXE 1991). Besonders gefährdet sind

daher biologisch oder medikamentös immunsupprimierte Personengruppen. In diesem Zusammenhang sind selbst geringgradig kontaminierte Lebensmittel besonders kritisch zu bewerten, da nicht ausgeschlossen werden kann, daß diese Produkte auch von diesen Personen (Alters-, Karzinom-, AIDS-Patienten etc.) konsumiert werden. Diese Personengruppen sind für einen progredienten septikämischen Verlauf der ansonsten eher auf ein gastroenteritisches Geschehen begrenzten *Salmonella*-Infektionen besonders prädestiniert (TAUXE 1991; KÜHN 1993; SANDER 1993). Daher kann von der Forderung, daß alle *Salmonella*-Serovaren bis zum Beweis des Gegenteils als humanpathogen anzusehen sind, nicht abgegangen werden (SELBITZ 1993; DINJUS et al. 1998).

Die Serovaren *S. Dublin* und *S. Choleraesuis* sind bei den bereits angesprochenen immunsupprimierten Personenkreisen für einen nicht unwesentlichen Anteil an *Salmonella*-Erkrankungen verantwortlich. Diese sind zudem durch wesentlich schwerere Verläufe (in der Regel systemisch) und höhere Letalitätsraten gekennzeichnet.

S. Dublin: Für Patienten mit *S. Dublin* Infektionen gelten im allgemeinen folgende Aussagen (WERNER et al. 1979; TAYLOR et al. 1982; FIERER 1983):

1. Das Durchschnittsalter ist höher als bei Patienten, die an anderen Serovaren erkranken.
2. Der Immunstatus ist durch unterschwellige und/oder chronische Krankheiten stärker belastet bzw. durch Begleitmedikamentation stärker supprimiert als bei Patienten, die an anderen Serovaren erkrankt sind.
3. Die Erreger werden neben positivem Stuhlbefund sehr oft auch aus Blut, Harn und Organmaterial angezüchtet (häufiger Fieber, seltener Durchfall als bei anderen Salmonellosen).
4. Der Krankheitsverlauf ist schwerwiegender und zeigt höhere Letalität (in den Untersuchungen von WERNER et al. (1979) letal für 43 % der > 50 jährigen Patienten) als Erkrankungen durch andere Serovaren.
5. Häufig werden nichtpasteurisierte Lebensmittel (Milch und Milchprodukte) als Infektionsursache ermittelt, die in der Annahme, besonders gesundheitsfördernd zu sein, konsumiert wurden.
6. Die orale Gabe von Antibiotika stört die Darmflora offenbar empfindlich und scheint für eine Besiedlung mit *S. Dublin* oder *S. Choleraesuis* wegbereitend zu sein.

OLSEN et al. (1990) untersuchten die Plasmidverteilung der Serovar *S. Dublin* beim Rind und in Humanisolaten und bestätigten gleiche Plasmidgrößen in beiden Quellen.

Bemerkenswert ist, daß 40 % der zur Untersuchung gelangten humanen *S.*-Dublin-Isolate extraintestinalen Ursprungs waren, was die Invasivität dieser Serovar unterstreicht. Leider gibt diese Quelle keinen Hinweis auf eventuell bestehende immunsupprimierende Zustände der betroffenen Patienten. Untersuchungen von RICE et al. (1997) bezüglich der Virulenz von *S.* Dublin Stämmen ergaben, daß alle 6 untersuchten Stämme in der Lage waren, an der menschlichen Darmzelllinie Caco-2 zu haften und in die Zellen einzudringen. Auch wenn es sich hierbei um in vitro-Untersuchungen handelte, zeigen sie dennoch das Virulenzpotential der Serovar *S.* Dublin gegenüber menschlichem Gewebe. Deutlich wurde dieses Potential auch bei retrospektiver Analyse von Bakteriämien durch Salmonellen im Raum Kopenhagen/Frederiksberg (Dänemark) im Zeitraum 1984-88. Am häufigsten wurden die Serovaren *S.* Dublin, *S.* Enteritidis und *S.* Typhimurium isoliert. Bei der Beurteilung der klinischen Auswirkungen zeigte sich, daß *S.* Dublin auch für die schwersten klinischen Auswirkungen verantwortlich war. Prädisponierende Faktoren (z.B. Karzinome) konnten bei 56 % der Patienten ermittelt werden. Insgesamt verstarben 17 % der Patienten, wobei ein Viertel von ihnen einem rupturierten Aortenaneurisma, wahrscheinlich aufgrund einer *Salmonella*-bedingten Arteriitis, erlag (RICE et al. 1997). SMALL und SHARP (1979) berichteten allerdings von einer Epidemie, bei der nach vorsichtigen Schätzungen mindestens 700 Personen nach dem Konsum *S.* Dublin haltiger Rohmilch an Erbrechen und Durchfall erkrankten. Dies dürfte SMALL und SHARP (1979) zufolge der bisher größte im Vereinigten Königreich beobachtete Ausbruch, verursacht durch diese Serovar, beim Menschen sein. Das Alter der betroffenen Personen lag zwischen 3 Tagen und 87 Jahren, wobei etwa ein Drittel der Kleinkinder unter 5 Jahren war. In Verlaufsuntersuchungen nach der Genesung wurden immerhin bei 62 % der überwachten Personen (n=133) wochen- bis monatelange *S.* Dublin Ausscheidungen beobachtet. An diesem Bericht wird deutlich, daß *S.* Dublin unter entsprechenden Voraussetzungen nicht nur immunsupprimierte und durch chronische Erkrankungen geschwächte Personen infizieren kann, sondern auch Gesunde. Dieser Bericht macht die Risiken von Rohmilchkonsum erneut deutlich.

S. Choleraesuis: Die erste humane Infektion mit dieser Serovar wurde in den USA von LONGCOPE (1902) beschrieben. SAPHRA und WASSERMANN (1954) untersuchten die Serovarenverteilung der etwa 400 zwischen 1939 und 1954 zur Differenzierung am New York Salmonella Center eingegangenen *Salmonella*-Stämme. Dabei stand die Serovar *S.* Choleraesuis mit 7,2 % Nachweisrate an 5. Stelle der Nachweishäufigkeit. Es kann aber

davon ausgegangen werden, daß die reale Inzidenz durch diese Serovar niedriger war, da offenbar nur Stämme, die bei der Differenzierung Schwierigkeiten bereiteten, eingesandt wurden. Dennoch stellt die Serovar *S. Choleraesuis* beim Menschen einen nicht zu unterschätzenden Erreger dar. Der invasive Charakter dieser Serovar führt dazu, daß ein Nachweis über Stuhlproben nur selten gelingt. Auch fehlt in der Regel eine gastrointestinale Symptomatik, während sich ein systemisches Geschehen fast regelmäßig ausbildet.

Erstmals wurde 1960 ein Fall von *S. Choleraesuis* im Kindesalter dokumentiert. WEISSBLUTH et al. (1981) beschreiben die klinischen Erscheinungen einer solchen Infektion bei einem 11 Monate alten Jungen en detail. Nach 3-wöchigem Erbrechen, Durchfall und intermittierendem Fieber wurde er offenbar erstmals einem Arzt vorgestellt. Die zu diesem Zeitpunkt unauffälligen Befunde und eine Otitis media wurden initial mit Ampicillin behandelt - später stellte sich jedoch heraus, daß diese initiale Behandlung den ampicillinresistenten *S.-Choleraesuis*-Stamm offenbar förderte. Innerhalb kurzer Zeit kam es zu massiven Milz- und Leberschwellungen, Ikterus und positiven Stuhlkulturen. Blutkulturen blieben selbst nach intravenöser Gabe geeigneter Antibiotika, die die minimale Hemmkonzentration des Erregers im Serumspiegel um mehr als das 12fache überschritten, positiv. Die Leberschädigung war trotz intensivmedizinischer Betreuung nicht aufzuhalten, nachfolgend entwickelten sich ein Aszites, Gerinnungsstörungen, ausgedehnte Hämorrhagien auf Schleimhäuten und in der Lunge mit Todesfolge.

Erstaunlich ist, daß eine Infektion mit *S. Choleraesuis* offenbar auch als chronische Osteomyelitis mit asymptomatischer Bakteriämie verlaufen kann (WEISSBLUTH et al. 1981). Diese chronisch verlaufende Infektion bei einem Blutspender führte zu *S.-Choleraesuis*-Septikämien bei mindestens sieben Patienten, die in Verbindung mit einer Krebserkrankung auftretende immunsupprimierte Zustände zeigten, nachdem sie Blutprodukte dieses Spenders erhielten (RHAME et al. 1973). Die durchschnittliche Inkubationszeit zwischen Transfusion und Septikämie betrug 9 Tage. Die Patienten zeigten Fieber, Schüttelfrost, allgemeine Schwäche bei negativen Stuhl-, aber positiven Blutkulturen. Selbst eine mehrwöchige orale Antibiotikatherapie (250 mg Ampicillin alle 6 Stunden über 6 Wochen), nach vorausgegangener Sensibilitätsprüfung des isolierten *S.-Choleraesuis*-Stammes, war nicht in der Lage, die Infektion zu beenden. Vier Wochen nach Abschluß der Antibiotikatherapie zeigte der Patient erneut die oben angeführten Symptome bei positiven Blutkulturen. Dies unterstreicht die hohe Virulenz von

S. Choleraesuis gegenüber dem Menschen und die Fähigkeit intrazellulär, auch lang andauernde Antibiotikagaben zu überleben (RHAME et al. 1973).

1960 wurde die Letalität durch *Salmonella*-Infektionen über alle Altersgruppen hinweg mit etwa 1-4 % beziffert, während *S. Choleraesuis* mit 16-20 % Letalitätsrate angegeben wurde. Etwa 20 Jahre später wird die Letalitätsrate durch weitverbreitete Salmonellen über alle Altersgruppen hinweg nur noch mit bis zu 0,3 % angegeben, während Infektionen mit *S. Choleraesuis* unverändert hohe Letalitätsraten zeigen (WEISSBLUTH et al. 1981). Besonders im asiatischen Raum dürften Infektionen mit dieser Serovar anzutreffen sein, da hier Blut und Innereien von Schweinen traditioneller Bestandteil der Nahrung sind. LIU (1956) bezifferte die Letalitätsrate bei Kindern während *S.*-*Choleraesuis*-Epidemien infolge Genuß von infizierten vom Schwein stammenden Nahrungsmitteln mit bis zu 16 %.

HUANG und LO (1967) untersuchten die Häufigkeit von *S.*-*Choleraesuis*-Infektionen in Hongkong und werteten darüber hinaus die aus China stammenden und nur in chinesischer Sprache veröffentlichten Berichte humaner *S.*-*Choleraesuis*-Infektionen aus. Sie beobachteten neben einem endemischen Auftreten dieser Serovar auch eine Häufung bei Patienten mit chronischen Erkrankungen (Leberkarzinome, Leukämie etc.). Im asiatischen Raum waren humane Erkrankungen durch *S. Choleraesuis* zwischen 1925 und 1965 hauptsächlich in China (32 %) und Hongkong (30,3 %) zu beobachten. Andere asiatische Staaten hatten im gleichen Zeitraum zwischen 0,0 % (Japan) und 8,5 % (Vietnam) Nachweisrate durch diese Serovar. HUANG und LO (1967) führen auch eine Untersuchung an, nach der in den 17.000 zwischen 1949 und 1962 in Israel isolierten *Salmonella*-Isolaten kein einziges Mal die Serovar *S. Choleraesuis* nachgewiesen werden konnte. Als Ursache hierfür wird der Ausschluß von Schweinefleisch als Nahrungsmittel in Israel angeführt. Vergleicht man dazu die bei SAPHRA und WASSERMANN (1954) aufgeführten Untersuchungen zur Nachweishäufigkeit von *S. Choleraesuis* aus Milch, Milchprodukten, Eipulver etc. wird deutlich, daß humane Infektionen mit *S. Choleraesuis* wahrscheinlich nur von Schweinefleischerzeugnissen stammen können. Schweinefleisch und besonders auch Schlachtabfälle von Schweinen sind in China traditionell Bestandteil der Nahrung und dürften daher ursächlich an der hohen Infektionsrate von Menschen durch *S. Choleraesuis* beteiligt sein.

S. Gallinarum/Pullorum: Wenig Daten lassen sich zu humanen Erkrankungen mit diesen Serovaren finden. MITCHEL et al. (1946) haben den bisher wohl bedeutendsten

Ausbruch, der mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Serovar *S. Pullorum* zurückzuführen ist, beschrieben. Die gleichen Autoren haben auch das bis zu diesem Zeitpunkt vorliegende Schrifttum gesichtet. Demnach wurde *S. Pullorum* durch EDWARDS und BRUNER (1943) sporadisch sowohl aus Stuhlproben von an Gastroenteritis leidenden Patienten als auch von nicht erkrankten Personen isoliert. Für Deutschland wird nur auf die Veröffentlichung von HERRMANN (1934) verwiesen, derzufolge 2 Fälle von Gastroenteritis nach Verzehr von *S.*-Gallinarum-kontaminiertem Kartoffelsalat beobachtet wurden. Im Vergleich mit der Prävalenz der Serovaren *S. Gallinarum* und *S. Pullorum* in Hühnerbeständen dieser Zeit, ist die auf diese Erreger zurückzuführende Morbidität beim Menschen verschwindend gering. Anders lag der Fall jedoch bei MITCHEL et al. (1946). Nach dem Genuß von Gemeinschaftsverpflegung auf einem Luftwaffenstützpunkt erkrankten insgesamt mindestens 423 Personen, von denen 172 hospitalisiert werden mußten. Nach Befragung aller betroffenen hospitalisierten Personen ist davon auszugehen, daß der Verzehr eines Reispuddings, der unter Verwendung von offenbar ungenügend erhitzten Milch-Rohei-Bestandteilen hergestellt wurde, Ursache dieser Lebensmittelvergiftung war. Bei 11,7 % der hospitalisierten Patienten wurde *S. Pullorum* nach Entnahme von Analtupfern im Direktausstrich oder nach Anreicherung nachgewiesen. Da die Anzahl der mikrobiologischen Nachweise alle bisher dokumentierten humanen *S. Pullorum* Befunde überstieg und keine anderen enteropathogenen Erreger nachgewiesen werden konnten, ist davon auszugehen, daß *S. Pullorum* tatsächlich Ursache dieser Lebensmittelvergiftung war. Alle Patienten zeigten etwa 48 h andauerndes Fieber und fast ausnahmslos Durchfall (99 %). In abnehmender Häufigkeit wurden weiterhin Kopfschmerzen (85 %), Bauchschmerzen (83 %), Schüttelfrost (77 %), Übelkeit (77 %), Erbrechen (66 %), allgemeine Muskelschmerzen (60 %) und Rückenschmerzen (50 %) beobachtet. Die Behandlung der hospitalisierten Patienten mit Sulfonamiden brachte im Vergleich mit den nicht hospitalisierten nur symptomatisch behandelten Personen (n=251) keinen besonderen Vorteil.

In neuerer Zeit sind hingegen kaum mehr Berichte über humane Erkrankungen durch diese Serovaren veröffentlicht worden. Ursache dürfte einerseits die nahezu vollständige Verdrängung dieser Serovaren aus Hühnerbeständen sein, andererseits zeigen diese als hühneradaptiert geltenden Erreger auch kaum die Tendenz des Speziesüberganges. Folgerichtig gibt es nur wenige Berichte über humane Erkrankungen, die zudem aus Ländern mit dezentralisierten, noch traditionellen Hühnerhaltungen stammen, in denen die

Prävalenz und Inzidenz der Serovaren *S. Gallinarum/Pullorum* höher ist als in den industriellen Haltungssystemen westlicher Länder.

MASHHOOR et al. (1987) berichteten in ihren Untersuchungen von einer 14 %igen Inzidenzrate bei Geflügel im Kaluobia Governorate (Ägypten). Gleichzeitig wurden Stuhlproben aller Farmarbeiter mit gastrointestinalen Symptomen untersucht, aber nur bei einem 12-jährigen Jungen konnte diese Serovar nachgewiesen werden.

2.4. Erreger-Wirt-Verhältnis

Dieses Verhältnis wird von beiden Seiten gestaltet. Der Erreger ist durch eine Vielzahl von Eigenschaften und Stoffwechsellleistungen bemüht, sich in der Wirtsumwelt erfolgreich zu behaupten (chromosomen- und plasmidcodierte Eigenschaften). Andererseits versucht der Wirt durch Abwehrmaßnahmen sich vor dem Erreger zu schützen bzw. dessen Auswirkungen oder Ausbreitung zu begrenzen. Hierbei spielen neben Infektionsdosis und Infektionsweg sowohl Eigenschaften des Erregers als auch die wirtsseitige Infektionsabwehr (unspezifische und spezifische Abwehr, Alter) eine Rolle.

2.4.1. Erregerseitige Komponenten der Infektion (Serovar, Adhäsion, Invasion, Keimvermehrung, Lipopolysaccharid-Protein-Komplex, Plasmide)

Serovar: Die Einordnung der Salmonellen in das Kaufmann-White-Schema basiert auf deren unterschiedlichen Antigenstrukturen. Sie ermöglichen die Abgrenzung gegenüber anderen Erregern und erlaubt aufgrund übereinstimmender Körper [O]-Antigene eine Gruppenstrukturierung (A, B, C etc.). Innerhalb der Gruppen werden weitere Unterschiede der [O]-Antigenkombinationen, der spezifischen (H) und unspezifischen (h) Geißelantigene sowie abweichende Stoffwechseleigenschaften genutzt, um *Salmonella*-Serovaren zu differenzieren.

Adhärenz: Nach der Magenpassage ist die Anheftung an die Darmschleimhaut Voraussetzung für weitere Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirt. Dazu muß die die Epithelzellen bedeckende Schleimschicht überwunden werden (WELLS et al. 1988). Anschließend ist der Kontakt zwischen Epithelzelle und Bakterium herzustellen. Für

Salmonellen konnte nachgewiesen werden, daß hierzu eine Proteinsynthese notwendig ist, die offenbar durch die Gegenwart von Epithelzellen stimuliert und ausgelöst wird (FINLAY et al. 1989 a, b; DINJUS und HÄNEL 1997). Ein besonders günstiger Ort zur erregerseitigen Proteinpräsentation scheinen dabei Zelloberflächenanhänge, wie Pili, zu sein. Damit eine Haftung zustande kommt, bedarf es weiterhin einer Interaktion mit oberflächenassoziierten Sacchariden der Wirtszelle (FINLAY und FALKOW 1989; FALKOW 1991). Experimentell wurde bestätigt, daß Salmonellen besonders häufig im apikalen Bereich von Darmzotten haften. Möglich scheint hier eine besondere Konzentration der bereits erwähnten oberflächenassoziierten Saccharide (FINLAY et al. 1989 b). Allerdings sollte nicht übersehen werden, daß das Epithel der Zottenspitzen derjenige Bereich des Darmepithels ist, der am ältesten ist, durch möglicherweise temporären Epithelverlust einen *locus minoris resistentiae* darstellt und sich deshalb der Haftung von Salmonellen schlecht entziehen kann (WELLS et al. 1988). Unterstützt wird diese Überlegung durch Beobachtungen von NIETFELD et al. (1992), die von einer schnellen Besiedlung tiefergelegener Gewebeschichten bei zerstörtem Epithel bzw. seitlicher Besiedlung von Explantaten berichteten. Besonders bevorzugt scheinen Zottenspitzen im Bereich des Ileums und des kaudalen Jejunums zu sein (CLARKE 1986; FINLAY und FALKOW 1989).

Invasion: *Salmonella*-Stämme, die zwar am Darmepithel haften, in dieses aber nicht einzudringen vermögen, gelten nach GIANELLA et al. (1973) als avirulent, genauso wie solche, die sich intrazellulär nicht vermehren können (LEUNG und FINLAY 1991). Werden die Erreger hingegen nach der Bindung an die Wirtszelloberfläche durch diese aufgenommen, spricht man von Invasion (FALKOW et al. 1987; FALKOW 1991; ISBERG 1991). Damit die Erreger inkorporiert werden, bedarf es allerdings weiterer Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirtszelle. Beschrieben ist die Destrukturierung des Bürstensaumes im Bereich des Oberflächenepithels mit nachfolgender Zytoplasmaprotrusion, gefolgt von der Wiederherstellung der Oberflächenstruktur nach Erregeraufnahme (FINLAY et FALKOW 1990). Weitere Möglichkeiten stellen die Degeneration von Mikrovilli mit anschließender Induktion zur Membranfaltung und Pinozytose bzw. die Phagozytose von Erregern durch Monozyten, Makrophagen, Granulozyten und besonders auch durch M-Zellen im Bereich der Peyerschen Platten dar (WELLS et al. 1988).

Adhäsions- und Invasionsvermögen der Salmonellen sind chromosomal determiniert und umfassen mindestens 12 verschiedene Gene (STEIN et al. 1994; DINJUS und HÄNEL 1997), die durch Stoffwechsellleistungen, wie z.B. Proteinsynthese (KUSTERS et al. 1993) und Endotoxinproduktion eine Wechselwirkung mit der Wirtszelle sicherstellen und somit Virulenzcharakter tragen.

Eine besondere Rolle spielt das darmassoziierte lymphatische Gewebe während des Invasionsvorganges. Mobile Zellen dieses Gewebes nehmen sowohl Erreger als auch unbelebte Partikel bis zu einer Größe von 10-15 µm durch Endozytose auf (WELLS et al. 1988). Gelingt es den phagozytierenden Zellen während des Transportes in tiefere Schichten der Darmwand nicht, diese Fremdkörper zu neutralisieren, werden diese unter Umständen jenseits der Basalmembran wieder freigesetzt (POPIEL und TURNBULL 1985). Sie sind dann häufig aus den Mesenteriallymphknoten isolierbar und haben die Chance, über den Lymph- bzw. Blutstrom den Organismus systemisch zu besiedeln.

Keimvermehrung: Die sich der Adhäsion und Invasion anschließende oder parallel dazu stattfindende Vermehrung der Erreger ist eine weitere wichtige Voraussetzung zur Auslösung klinischer Erscheinungen im intra- bzw. extraintestinalen Bereich. Allein das Vorhandensein einer großen Anzahl von Erregern, z.B. durch sehr hohe Infektionsdosen oder durch Überwucherung der normalen Intestinalflora, steigert die Wahrscheinlichkeit der Invasion (WELLS et al. 1988). Die Störung der natürlichen Darmflora, z.B. durch Antibiotikagabe, kann die kompetitive Verdrängung der physiologischen Darmflora durch Salmonellen fördern und so begünstigend auf die Vermehrung von Salmonellen wirken (POPPE und GYLES 1987). Eine Erregervermehrung ist entweder intraluminal, an Epithelzelloberflächen oder intrazellulär (FINLAY und FALKOW 1989) in Kompartimenten, wie Vakuolen und Plasma, bzw. in Vakuolen phagozytischer Zellen (Monozyten, Makrophagen, Granulozyten, M-Zellen), möglich.

Lipopolysaccharid-Protein-Komplex: Ein vollständiger (smooth) Lipopolysaccharid-Protein-Komplex (LPS) besteht aus dem zentral gelegenen Lipid A, einem oligosacchariden Mittelteil, und den O-antigenspezifischen, wiederum aus Zuckern bestehenden, Seitenketten (NNALUE und LINDBERG 1990). Populationsdynamisch gesehen ist ein vollständiger LPS-Komplex hilfreich, um sich zellulären Abwehrmechanismen entziehen zu können (FRIEDBERG und SHILO 1970). Die verzweigte Struktur mit langen Seitenketten bewahrt die Salmonellenzelle dabei offenbar

vor der rezeptorgesteuerten Komplementkaskade der Makrophagen und bewirkt im Vergleich mit Erregern, die nur einen unvollständigen LPS-Komplex (rough) aufweisen, zusätzlich eine höhere Serumresistenz (JIMENEZ-LUCHO und LEIVE 1990).

Besonders das Lipid A scheint toxisch zu wirken. Allerdings führen bereits geringfügige Änderungen im Fettsäureprofil und in der Anzahl von Phosphatgruppen zu einer veränderten Toxizität (QURESHI und TAKAYAMA 1990). Die Virulenz eines Erregers steht demnach mit dem Grad der Vollständigkeit und der Feinstruktur des LPS-Komplexes in Verbindung. JIMENEZ-LUCHO und LEIVE (1990) konnten zeigen, daß sich Virulenz und Aufnahmegeschwindigkeit durch phagozytierenden Zellen umgekehrt proportional verhalten. Demnach werden Erreger mit unvollständigem LPS-Komplex (rough - weniger virulent) schneller aufgenommen als Erreger mit vollständigem LPS. Der damit verbundenen Zeitgewinn kann möglicherweise zur weiteren Vermehrung genutzt werden, was die Endotoxinproduktion und damit einhergehende Virulenz weiter steigern könnte. Von DEITCH et al. (1989) konnte gezeigt werden, daß Endotoxine die Permeabilität der Darmschleimhaut erhöhen und sowohl subepithelial als auch in der Lamina propria Ödeme verursachen. Anaerobe Verhältnisse wie sie im Darmlumen herrschen und die logarithmische Wachstumsphase scheinen die Invasivität von Salmonellen weiter zu erhöhen (LEE und FALKOW 1990).

Plasmide: Diese aus doppelsträngiger, ringförmig angeordneter DNA bestehenden extrachromosomalen Informationsträger ermöglichen Bakterien Selektionsvorteile unter bestimmten Umweltbedingungen, da sie zwischen den Mikroorganismen relativ schnell und unproblematisch ausgetauscht werden können. Die Antibiotikaresistenz vieler Bakterien ist beispielsweise häufig darauf zurückzuführen.

Bei einer Vielzahl von Serovaren konnten Plasmide mit einer Größe bis zu 180 Mdal nachgewiesen werden (HELMUTH et al. 1985; THRELFALL und FROST 1990; MATSUI et al. 1991; GULIG et al. 1993; STANLEY und BAQUAR 1994).

Widersprüchlich hingegen sind die Literaturangaben bezüglich der virulenzrelevanten Eigenschaften dieser Plasmide. Eine plasmidcodierte Serumresistenz konnten HELMUTH et al. (1985) für *S. Choleraesuis* und *S. Dublin* in Meerschweinchenserum nachweisen, während BARROW et al. (1987 a) eine solche Resistenz für das 85 Mdal Virulenzplasmid von *S. Gallinarum* in 86 %igem Kaninchenserum nicht bestätigen konnten. Die Veröffentlichung von POPPE und GYLES (1987) gibt allerdings Hinweise darauf, daß die bakterizide Serumwirkung tierartabhängig sein kann. Sie belegen dies mit erhöhter

bakterizider Wirkung von Hühner- gegenüber Meerschweinchenserum. Darüber hinaus gibt es aber auch serumresistente Stämme, die keine Plasmide tragen und dennoch virulent sind (GULIG und CURTIS III 1987). Daraus läßt sich ableiten, daß diese Eigenschaft nicht generell an ein Plasmid gebunden ist, sondern auch chromosomal codiert sein kann (HELMUTH 1993).

Auffällig ist jedoch, daß unter Stämmen der gleichen Serovar jeweils ein bestimmtes Plasmid gehäuft beobachtet wird, so daß man von serovarspezifischen Virulenzplasmiden spricht (POPOFF et al. 1984; HELMUTH et al. 1985; SCHROETER et al. 1992). Für die Serovaren *S. Choleraesuis*, *S. Dublin* und *S. Gallinarum/Pullorum* konnten serovarspezifische Plasmide mit einer Größe von 50 Mdal (ROOF et al. 1992 b), 56 Mdal (HELMUTH et al. 1985) bzw. 85 Mdal (BARROW et al. 1987; BARROW und LOVELL 1989; BARROW 1990) nachgewiesen werden. Interessant ist weiterhin, daß bei molekularbiologischen Untersuchungen zum Teil eine große Homologie bei den verschiedenen serovarspezifischen Plasmiden ermittelt werden konnte, was auf eine Verwandtschaftsbeziehung hinweist (KORPELA et al. 1989; WOODWARD et al. 1989; MONTENEGRO et al. 1991).

Tendenziell überwiegen Veröffentlichungen, die eine Plasmidbedeutung für Adhäsion und Invasion verneinen (HEFFERNAN et al. 1987; FINLAY und FALKOW 1989), bei Serumresistenz (HELMUTH et al. 1985; POPPE und GYLES 1987; HELMUTH 1993), intestinaler bzw. extraintestinaler Persistenz und Keimvermehrung in Organen des retikulo-endothelialen Systems diese aber bejahen (BARROW et al. 1987; MONTENEGRO et al. 1991).

STEINBACH et al. (1992 a, 1997) zeigten an Untersuchungen mit Kälbern, daß der Verlust serovarspezifischer Plasmide nicht automatisch zum Virulenzverlust eines Erregers führt.

2.4.2. Wirtsseitige Komponenten der Infektionsabwehr (Unspezifische Abwehrmechanismen, Alter, Infektionsweg)

Unspezifische Abwehrmechanismen: Die erste wesentliche Hürde bei der Besiedlung des Magen-Darm-Traktes haben Salmonellen mit der Überwindung des in aller Regel stark sauren Magenmilieus zu nehmen (HELMUTH 1993). Da Salmonellen nicht säurefest sind, erfolgt unter diesen Umgebungsbedingungen eine erhebliche Reduzierung der oral

aufgenommenen Erreger (GORDON und SMALL 1993; SANDER 1993; DUNCAN und EDBERG 1995), was die Notwendigkeit vergleichsweise hoher oraler Infektionsdosen erklärt. Darüber hinaus wirkt Pepsin denaturierend und antigenverdauend (DUNCAN und EDBERG 1995). Damit wird aber auch deutlich, daß gerade bei neugeborenen Jungtieren, bei denen diese Abwehrmöglichkeiten physiologisch bedingt nur unvollständig ausgebildet sind, eine hohe Infektionsgefahr besteht. Im Dünndarm werden die Siedlungsbedingungen für Salmonellen durch steigenden pH-Wert und oberflächenvergrößernde Darmzotten zwar wieder günstiger, gleichzeitig müssen aber Galle- und Pankreassekretion mit proteolytischen und eisenbindenden Eigenschaften, ebenso wie Lysozymausscheidungen durch Schleimhautzellen in den Darmkrypten und peristaltische Bewegungen kompensiert werden. Die Darmzotten selbst sind vor Anhaftungen pathogener Erreger durch eine Schleimschicht, sich ständig erneuerndes Epithel und massive Besiedlung mit physiologischer Flora weitgehend geschützt. Auch im Dickdarmbereich mit nahezu neutralem pH-Wert und nur geringer Motilität verhindert die Menge physiologischer Darmbakterien, unter anderem durch kompetitive Schleimhautbesiedlung, antagonistisches Verhalten und Konkurrenz um Stoffwechselprodukte, die Haftung von pathogenen Organismen fast vollständig (SONNENBORN und GREINWALD 1991; DUNCAN und EDBERG 1995). Die erfolgreiche Adhäsion an die Darmschleimhaut und Invasion derselben erfordert daher von den Salmonellen eine spezifische zeitlich koordinierte Antwort auf diese unspezifischen Abwehrmechanismen.

Alter: Je jünger ein Individuum bei seinem ersten Salmonellenkontakt ist, desto größer ist das Risiko bereits geringen Erregermengen relativ hilflos gegenüberzustehen. Grund hierfür könnten einerseits die bereits beschriebenen verzögerten oder minderausgeprägten unspezifischen Abwehrmechanismen sein, andererseits aber auch in einer besonders ausgeprägten Empfindlichkeit von Jungtieren gegenüber Endotoxinen begründet sein. Bei älteren Tieren ist in der Regel eine wesentlich höhere Infektionsdosis für das Angehen einer Infektion erforderlich. Ursache hierfür dürfte die altersabhängig unterschiedliche Ausprägung der Intestinalflora, die Reifung des retikulo-endothelialen Abwehrsystems und eine möglicherweise sinkende Empfindlichkeit gegenüber Bakterientoxinen sein. METHNER (1991) erarbeitete im Rahmen seiner Dissertation Infektionsmodelle beim Huhn und konnte zeigen, daß infektionsstammabhängig bei Eintagsküken bereits 10^2 Kbe/Tier bei oraler Applikation ausreichen können, um innere Organe extensiv zu besiedeln, während Salmonellen bei 8 Tage alten Tieren und gleicher oraler

Infektionsdosis nur sporadisch nachweisbar waren. Für diese Altersgruppe sind Infektionsdosen bis 10^9 Kbe/Tier notwendig, um eine sichere Besiedlung innerer Organe und längerfristige Ausscheidung zu erreichen.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich auch bei Humaninfektionen mit Salmonellen ab. Überdurchschnittlich häufig sind Kleinkinder bis 4 Jahre und dann wieder über 60jährige Patienten von klinischen Erscheinungen nach *Salmonella*-Infektionen betroffen. Diese Altersstaffelung gibt deutliche Hinweise auf die Rolle der Immunabwehr bei *Salmonella*-Infektionen (CENTRES FOR DISEASE CONTROL 1988).

Infektionsweg: Der überwiegende Anteil von *Salmonella*-Infektionen bei Mensch und Tier erfolgt oral über Lebens- bzw. Futtermittel. Geringgradig *Salmonella*-kontaminierte Futtermittel führen mitunter zu unerkannten Infektionen. Im Falle sogenannter exotischer Serovaren ließ sich dieser Zusammenhang durch das epidemische Auftreten bis dahin in Tierbeständen nicht beobachteter Serovaren, nach Verfütterung importierter, und wie sich später herausstellte, kontaminierter Futtermittel, sehr gut belegen (BULLING und PIETZSCH 1968; SATO 1984; BISPING 1993). Sich mehrfach anschließende Reinfektionen durch eine fäkal-orale Passage unterhalten und manifestieren diese Infektkette. Hohe Isolierungszahlen aus dem Tonsillenbereich bei Schweinen sowie die beobachtete verstärkte und verlängerte Erregerausscheidung bei Rindern und bei Kükenhaltung auf kontaminierter Einstreu scheinen diese fäkal-orale Infektkette zu bestätigen (HINTON et al. 1985; POPPE et al. 1986; WOOD et al. 1989; ISAACSON und KINSEL 1992; BLAHA 1993).

2.4.3. Infektionsdosis

Infektionsdosis: Generell kann gesagt werden, daß sich mit steigender Infektionsdosis, die Chancen zum Haften einer Infektion erhöhen (siehe auch 2.4.1. - Keimvermehrung und 2.4.2. - Alter). Untermuert wird diese Aussage durch Beobachtungen, daß selbst weniger virulente Erreger in der Lage sind, innere Organe zu besiedeln, wenn nur eine ausreichend hohe Infektionsdosis gewählt wird (HOHMANN et al. 1978; NNALUE und LINDBERG 1990).

2.5. Untersuchungen zur Pathogenese der Salmonellosen

Im Mittelpunkt solcher Untersuchungen steht das Ziel des Erkenntniszuwachses über die Pathogenese und Klinik von *Salmonella*-Erkrankungen bei Nutztieren und beim Menschen. Grund hierfür sind die in den letzten Jahrzehnten zahlenmäßig ständig angestiegenen und auf diese Erregergruppe zurückzuführenden Erkrankungen. Um die dabei beteiligten Mechanismen aufzuklären, ist es notwendig, diese Probleme auf unterschiedlichen Ebenen zu bearbeiten. Dies umfaßt mittlerweile sowohl Untersuchungen an Wirts- und Versuchstieren, Zell- und Gewebekulturen, als auch molekularbiologische Fragestellungen.

Um den Erkenntniszuwachs mit vertretbarem Aufwand zu realisieren, ist der Einsatz von standardisierten Bedingungen und homogenem Zell-, Gewebe- und Tiermaterial oftmals wünschenswert. Allerdings besteht dann das Problem, die Allgemeingültigkeit der dabei gewonnenen Ergebnisse nachzuweisen. Aufgrund der Komplexität kann nicht immer eine Aussage bezüglich der Relevanz eines untersuchten Phänomens getroffen werden.

Untersuchungen über Wechselwirkungen von Salmonellen mit verschiedenen Zelllinien haben ein genaues Studium von Adhäsions- und Invasionsvorgängen und den dafür notwendigen Stoffwechselforaussetzungen ermöglicht. Darin eingebundene Genom- und Plasmidanalysen offenbarten die Lokalisation von Virulenzfaktoren im Erbmaterial von Salmonellen. In Tierversuchen konnten darüber hinaus die unterschiedlichen Auswirkungen und Empfänglichkeiten für eine *Salmonella*-Infektion in Abhängigkeit von Tierart und Serovar demonstriert werden. Nachfolgend sollen wichtige Parameter von Infektionsversuchen besprochen werden.

2.5.1. Inokulationswege

Grundsätzlich ist zwischen oraler und parenteraler (subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intravenös etc.) Inokulation zu unterscheiden. Unterschiedliche Argumentationen finden sich bezüglich des zu wählenden Inokulationsweges bei der experimentellen Modellierung natürlicher Infektionsverläufe. Unbestritten bleibt, daß die orale Infektion mit all ihren individuellen Schwankungen nach wie vor den natürlichsten Infektionsverlauf darstellt (EISENSTEIN und SULTZER 1983; HELMUTH 1993). Für die besonders bei Labornagern oft leichter durchführbaren i.p. bzw. i.v. Applikationen ist die Fragestellung, welche von beiden der oralen Applikation näher steht, offenbar nicht

beantwortbar, da bei genauer Betrachtung beide als unphysiologisch einzustufen sind (EISENSTEIN und SULTZER 1983). Darüber hinaus sind im Zusammenhang mit Untersuchungen zu Pathogenesemechanismen von Salmonellen alle verfügbaren Inokulationswege entsprechend ihrer Eignung verwendet worden.

Bei Untersuchungen zu Wechselwirkungen von Salmonellen mit Abwehrzellen oder Gewebebesiedlung sind parenterale Inokulationen gut geeignet, reproduzierbare Ergebnisse zu gewinnen. Sollen jedoch Infektionsverläufe und Abwehrmechanismen im Magen-Darm-Trakt einschließlich der Fähigkeit zu systemischen Infektionen und eventuell dabei auftretender serovarenabhängiger Unterschiede untersucht werden, ist die orale Applikation nach wie vor unverzichtbar. Dabei ist auf eine Reihe von Besonderheiten zu achten. Unspezifische Abwehrmechanismen, wie Lysozymaktivitäten und Magensäure, sind zu berücksichtigen. Zusätzlich sind die Auswirkungen solcher unspezifischen Mechanismen bei den verschiedenen Tierarten altersabhängig. Durch Neutralisierung der Magensäure (LOCKMAN und CURTIS III 1990) kann ebenso wie durch Gabe verkapselter (GRAY et al. 1995) oder erhöhter Infektionsdosen versucht werden, individuelle Schwankungen zu beeinflussen. Darüber hinaus gilt es aber, alle Tiere einer Gruppe unter möglichst gleichen Bedingungen zu infizieren. Hierfür haben sich folgende Inokulationswege bewährt:

- **Hühnerküken:** Kropfinstallation (SMITH und TUCKER 1980; BARROW et al. 1988; METHNER 1991; METHNER et al. 1994; LINDE et al. 1996).
- **Kälber:** zwangfreie Aufnahme des Erregers mit der Milchtränke (STEINBACH et al. 1990, 1992 b; STOCKHAUSEN 1990; LINDE et al. 1996; STEINBACH et al. 1996)
- **Schweine:** Applikation der Infektionsdosis auf den Zungenrücken (STOCKHAUSEN 1990; LINDE et al. 1996)
- **Mäuse:** Bäckentaschenapplikation kleiner Infektionsvolumina nach vorangegangenem Wasserentzug (HELMUTH et al. 1985; LOCKMAN und CURTIS III 1990) oder zwangfreie orale Aufnahme über das Trinkwasser nach vorangegangenem Wasserentzug (MCCORMICK et al. 1988).

Bei kurzzeitigen Untersuchungen zu *Salmonella*-Wechselwirkungen mit dem Darmepithel ist auch die parenterale chirurgische Installation von Erregern in Darmligaturen möglich. Untersucht wurde weiterhin die Entwicklung klinischer Befunde in Abhängigkeit von der gewählten Inokulationsroute (HOHMANN et al. 1978; NNALUE und LINDBERG 1990; siehe auch **Tabelle 4**). Besonders bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang die

unterschiedlich hohen Infektionsdosen zur Auslösung klinischer Erscheinungen. Dies macht deutlich, daß die Darm-Blut-Schranke neben der genetisch determinierten Empfänglichkeit bzw. Resistenz ein ganz wesentlicher Bestandteil der Körperabwehr ist, die permanent wechselnden Bedingungen (Nahrungsangebot, Darmflora, Endotoxinen, pH-Werten etc.) ausgesetzt ist. So konnten NNALUE und LINDBERG (1990) zeigen, daß von der i.v. über die i.p. bis hin zur oralen Inokulation steigende Keimzahlen für eine LD₅₀ bei Mäusen notwendig waren. Eine andere Untersuchung von NNALUE (1991) zeigt aber deutlich, daß es bei den Auswirkungen parenteraler Applikation auch serovaren- und stammspezifische Unterschiede gibt. Solche Unterschiede erschweren das Formulieren allgemeingültiger Gesetzmäßigkeiten in der Wechselwirkung von Salmonellen und Wirtsorganismen erheblich.

Obwohl Erreger mit unvollständigem LPS (rough) als wenig serumresistent gelten, reichten 20-700 Keime einer *S.-Choleraesuis*-Mutante i.v. oder i.p. verabreicht für eine LD₅₀ aus, während derselbe Stamm bei oraler Gabe für Mäuse avirulent war (NNALUE und LINDBERG 1990). Die Darm-Blut-Schranke mit ihren zellulären Abwehrmechanismen stellt somit eine Selektivbarriere dar, die Erregern, welche nicht in der Lage sind diese zu überwinden, entweder die Möglichkeit einer persistierenden Ausscheidung (Trägertum) einräumt oder sie als avirulent klassifiziert, indem selbst hohe Erregerdosen vollständig eliminiert werden (SELBITZ et al. 1985).

Tab. 4: LD₅₀ genetisch definierter Mäusestämme in Abhängigkeit vom Inokulationsweg

Stamm	I*-stamm	I** -weg	lg LD ₅₀	Quelle
C3H/HeJ	STM W118-2	i.p.	< 0,84	EISENSTEIN und SULTZER (1983)
CD-1	STM W118-2	i.p.	4,70	EISENSTEIN und ANGERMANN (1978)
LAC	STM C5	i.v. oral	< 1,00 5,00	HOHMANN et al. (1978)
	STM M206	i.v. oral	> 7,00 > 11,00	
	SE 11RX (rough)	i.v. oral	~ 6,00 > 11,00	
BALB/c	SCS SL2824 (smooth)	i.v.	1,00	NNALUE und LINDBERG (1990)
		i.p.	2,00	
		oral	< 7,70	
	SCS SN36 (rough)	i.v.	1,30	
		i.p.	~ 2,00	
		oral	9,70	
SCS SN37 (rough)	i.v.	< 2,00		
	i.p.	> 2,84		
	oral	9,70		

* - Infektions-

** - Inokulations-

SCS – *S. Choleraesuis*STM - *S. Typhimurium*SE - *S. Enteritidis*

In der Literatur finden sich darüber hinaus in Abhängigkeit vom Untersuchungsziel Angaben über vielfältige bisher verwendete Inokulationswege. Häufig wurden:

- orale (HANCOCK et al. 1986; NNALUE und LINDBERG 1990; STEINBACH et al. 1993),
- intravenöse (MACKANESS et al. 1966; NNALUE und LINDBERG 1990; NNALUE 1991),
- intramuskuläre (BARROW et al. 1987; BUMSTEAD und BARROW 1993),
- intraperitoneale (KOCH 1980; Übersicht bei SELBITZ et al. 1984; SELBITZ et al. 1985; NNALUE und LINDBERG 1990; NNALUE 1991) und
- subkutane (KOBAYASHI und USHIBA 1952; NAKAMURA et al. 1988) Applikationen gewählt.

Aufgrund des höheren versuchstechnischen Aufwandes wurden:

- intragastrale (HOHMANN et al. 1978; GROISMAN et al. 1992),
- fäkal-orale (ISAACSON und KINSEL 1992),
- intranasale (BASKERVILLE und DOW 1973; GRAY et al. 1995) oder
- Fußballenapplikation (ROOF et al. 1992 c) hingegen weniger häufig verwendet.

Wegen der gesundheitlichen Relevanz sind besonders bei Hühnern auch transovarielle Infektketten (GROISMAN et al. 1992) untersucht worden.

2.5.2. Versuchstiere

Generell gilt, daß alle eingesetzten Versuchstiere bis zum Versuchsbeginn keinen Salmonellenkontakt gehabt haben sollten, damit ein diesbezüglich gleicher immunologischer Status gewährleistet ist. Um dies mit ausreichender Sicherheit zu realisieren, werden gerne Versuchstiere aus spezifiziert pathogenfreien Zuchten verwendet und durch bakteriologische und serologische Untersuchungen vor Versuchsbeginn der *Salmonella*-Freiheitsstatus überprüft (GAST und BEARD 1990; HUMPHREY et al. 1991; BUMSTEAD und BARROW 1993).

Mäuse: Bisherige Untersuchungen zu Fragen des Infektionsverlaufes wurden aus praktischen Erwägungen überwiegend mit Mäusen durchgeführt. Diese Spezies mit ihrer Empfänglichkeit gegenüber *S. Typhimurium* gilt gleichzeitig als gut geeignetes Modelltier für humane Typhuserkrankungen (EISENSTEIN und SULTZER 1983).

Darüber hinaus erlaubt diese Versuchstierart im Vergleich zu anderen den Einsatz immunologisch homogener und genetisch genau definierter Individuen. Damit ist diese Tierart mit ihren In- und Auszuchtstämmen hervorragend zur Bereitstellung weitgehend identischer Individuen geeignet. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um Infektionsverläufe unterschiedlicher Erreger miteinander vergleichbar zu machen. Besondere Aufmerksamkeit ist aber auf die genetisch bedingte unterschiedliche Infektionsempfänglichkeit bzw. -resistenz der Mäuselinien gegenüber den eingesetzten Erregern zu richten (siehe auch **Tabelle 4**). Mäuse der Linie Balb/c haben eine genetisch bedingte Empfänglichkeit für Salmonellen und sind daher für Untersuchungen zum

Infektionsverlauf und zur Immunmodulation gut geeignet (NNALUE 1991; PASCOPELLA et al. 1995).

Hühner: Wesentliche Impulse für die Verwendung von Hühnern zur Fragestellung der Wirtsspezifität stammen von den dramatisch gestiegenen *Salmonella*-Nachweisen in Hühnerherden, nachdem die bis dahin vorherrschenden Serovaren *S. Gallinarum* und *S. Pullorum* an Bedeutung verloren hatten. An ihre Stelle traten bisher nicht relevante Serovaren, die sich in den Herden oft ohne klinische Anzeichen verbreitet hatten, was Aussagen von BAILEY (1988) zufolge eher für eine Besiedlung als für eine Infektion spricht. Teilweise erst bei der Zurückverfolgung menschlicher Infektionen wurde das Ausmaß der Verbreitung von lebensmittelvergiftenden Salmonellen in Geflügelbeständen deutlich (VIELITZ 1993). Aufgrund heute vorherrschender Produktionsstrukturen mit Großeltern- und Elterntierherden ist auch bei Hühnern eine gewisse genetische Uniformität erreicht, die unter Umständen zu erhöhter oder auch verminderter Anfälligkeit (BUMSTEAD und BARROW 1993; LINDELL et al. 1994; GAST und BENSON 1995; DUCHET-SUCHAUX et al. 1997) für *Salmonella*-Infektionen führt. Am deutlichsten werden Unterschiede in der Infektionsempfänglichkeit bei Hühnern jedoch in dem noch zu besprechenden Altersgefälle.

Häufig eingesetzt wurden bisher Tiere der Rassen:

- Weißes Leghorn (TURNBULL und SNOEYENBOS 1974; POPIEL und TURNBULL 1985; METHNER 1991; GAST und BENSON 1995),
- Light Sussex (SMITH und TUCKER 1980; BARROW et al. 1987; BARROW et al. 1988) und
- Rhode Island Red (BARROW et al. 1987; BARROW 1990; BARROW et al. 1992).

Rind und Schwein: Der genetische Status für diese Versuchstiere ist am wenigsten homogen. In den Veröffentlichungen werden nur selten genaue Rasseangaben gemacht. In aller Regel handelt es sich um Tiere aus Herden mit langjährig negativen Befunden bei Untersuchungen zum *Salmonella*-Status, in denen deshalb auch auf Prophylaxemaßnahmen (z.B. Immunisierungen) verzichtet werden konnte.

Für die Bearbeitung von Problemen der Erregerdynamik verschiedener *Salmonella*-Serovaren bei Schweinen und Kälbern, für die nur unter größten materiellem und zeitlichem Aufwand gleiche immunologische und genetische Voraussetzungen erreicht werden können, kann die Mischinfektion des Wirtes mit den zu vergleichenden

Salmonella-Stämmen helfen, diese unter identischen Wirtsbedingungen zu untersuchen. Zwar weisen die Versuchstiere auch in diesem Fall Unterschiede im immunologischen und genetischen Status auf, aber die zeitgleich verabreichten Erreger unterschiedlicher Serovaren finden nun gleiche Bedingungen im infizierten Wirt vor und die daraus gewonnene Daten bezüglich des Verhältnisses der verabreichten Serovaren sind untereinander leichter vergleichbar. Allerdings kann unter diesen Umständen auf die Verwendung von mindestens einer antibiotikaresistenten Mutante zwecks Unterscheidung der verschiedenen, simultan verabreichten Infektionserreger nicht verzichtet werden (HOBSON 1957; STEINBACH et al. 1992 a). Als positiver Nebeneffekt bei Einsatz antibiotikaresistenter Infektionserreger ist zudem die bessere Reisolierbarkeit durch Unterdrückung etwaiger auf Selektivnährböden noch wachsender Begleitflora zu nennen (STOCKHAUSEN 1990).

Die Verwendung von antibiotikaresistenten Infektionserregern und damit die Möglichkeit einer zeitgleichen Verwendung mehrerer Erreger einer Art geht nach EISENSTEIN und SULTZER (1983) auf HOBSON (1957) zurück, der diese Methode erstmals beschrieb. Bei Untersuchungen mit Simultaninfektionen wird vorrangig Nalidixinsäure (Nal) als Antibiotikaresistenzmarker genutzt, da ein Virulenzverlust Nal-resistenter Stämme bisher nicht beobachtet wurde (SMITH und TUCKER 1980; FINLAY et al. 1989 b; STOCKHAUSEN 1990; BARROW et al. 1994). Darüber hinaus finden auch Spectinomycin (Spec) und Rifampicin (Rif) Anwendung für die Markierung von bakteriellen Infektionserregern (KAWAHARA et al. 1990; DANBARA et al. 1992; BARROW et al. 1994; LINDE et al. 1996). In der Literatur sind bisher jedoch noch keine Aussagen bezüglich einer Virulenzbeeinflussung durch die beiden letztgenannten Antibiotika zu finden.

2.5.3. Alter der Versuchstiere

Für den Infektionsverlauf spielt das Alter eine wesentliche Rolle. Während bei erwachsenen Tieren eine *Salmonella*-Infektion häufig auf den Intestinaltrakt beschränkt bleibt, bilden Jungtiere oder immuninkompetente Tiere systemische Infektionen (KHERA et al. 1965; TURNBULL und SNOEYENBOS 1974; METHNER 1991; LI et al. 1993;) teilweise mit septikämischem Charakter und letalem Verlauf aus.

Für Untersuchungen zur Wirtsspezifität ist es jedoch notwendig, vorrangig Tiergruppen einzusetzen, bei denen sich diese auch manifestiert. Möglicherweise zeigt sich eine Wirtsspezifität in quantitativen Verteilungsunterschieden der unterschiedlichen Infektionserreger in Kompartimenten des Magen-Darm-Traktes und innerer Organe.

Aus Kapazitäts- und Kostengründen ist man aber bestrebt, die aufwendigen Rahmenbedingungen von Infektionsversuchen, mikrobiologischer Statussicherung etc. zu minimieren. Deshalb werden Untersuchungen immer dann bevorzugt an Jungtieren durchgeführt, wenn diese gleiche Ergebnisse wie andere Altersgruppen erwarten lassen.

Kälber und **Schweine** sollten allerdings ein Alter von wenigstens 4 Wochen aufweisen. Zu diesem Zeitpunkt zeigen sie im Regelfall nur noch selten Durchfall und Fieber und erleichtern dadurch das klinische Monitoring (Durchfall, Fieber, Nasenausfluß etc.) während des Infektionsversuches. Die Verabreichung des Infektionsgemisches an Kälber mittels Milchtränke gewährleistet aufgrund des noch vorhandenen Schlundrinnenreflexes einen direkten Zugang zum Magen-Darm-Trakt unter Umgehung der sich entwickelnden Vormagenabteilungen.

Bei **Mäusen** ist die genetisch bedingte Empfänglichkeit für *Salmonella*-Infektionen besonders zu berücksichtigen. Die Verwendung geeigneter Mäuselinien dürfte aufgrund einfacher Haltungsbedingungen im wesentlichen durch deren Größenverhältnisse limitiert sein. Tiere mit einer Lebendmasse von 15-20 g lassen sich bereits recht gut handhaben und werden dem Schrifttum zufolge häufig verwendet (BARROW et al. 1994).

Der Einsatz von **Hühnern** verschiedener Altersgruppen wird durch die Aufgabenstellung der jeweiligen Untersuchung bestimmt. Bereits Eintagsküken sind über eine Kropfinstallation gut infizierbar. In diesem Alter werden nur geringe Infektionsdosen benötigt und die Übertragung zwischen Tieren einer Versuchsgruppe läßt sich gut verfolgen. Für die Untersuchung vertikaler Infektketten ist allerdings der Einsatz von Tieren im Legealter Voraussetzung.

2.5.4. Infektionsdosen, Untersuchungszeitpunkte und Probenaufarbeitung

Infektionsdosen: Auf die Wechselwirkung von Alter, genetischem Status, Inokulationsweg und Infektionsdosis wurde bereits hingewiesen. Darüber hinaus hat die Virulenz eines Infektionsstammes bzw. einer Serovar große Bedeutung für die Höhe der Infektionsdosis (siehe auch 2.4.1. LPS).

Um Infektionsmodelle in den verschiedenen Untersuchungen vergleichbar zu machen, wird eine detaillierte Beschreibung der Infektionsdosis angestrebt. Sie umfaßt in aller Regel Angaben zur Serovar, zum Stamm, dessen weiteren Eigenschaften und der Dosis. Dabei hat sich eingebürgert, die Infektionsdosen bei Nagern, Hühnern und häufig auch bei Rindern und Schweinen in KbE/Tier (HOHMANN et al. 1978; THAIN und CULLEN 1978; McCORMICK et al. 1988; SELBITZ et al. 1988; LOCKMAN und CURTIS III 1990; NNALUE und LINDBERG 1990; ROOF et al. 1992 b, c; GAST und BENSON 1995; LINDE et al. 1996), anzugeben.

Für die beiden letztgenannten Spezies liegen aber auch Untersuchungen vor, die sich bei Beschreibung der Infektionsdosis an der jeweiligen Körpermasse (KbE/kg Körpermasse) der Versuchstiere orientieren, da gleichalte Tiere mitunter beträchtliche Unterschiede in der Körpermasseentwicklung aufweisen (STEINBACH et al. 1993).

Untersuchungszeitpunkte: Für Infektionsversuche mit oraler Applikation finden sich in der Literatur vorrangig tageweise auseinanderliegende Untersuchungszeitpunkte. Dabei interessiert besonders die Erregerdynamik im Magen-Darm-Trakt und der Zeitpunkt, ab dem Infektionserreger extraintestinal in Organen des retikulo-endothelialen Systems nachweisbar sind. Dafür haben sich Untersuchungszeitpunkte mit abnehmender Frequenz nach der Erregerapplikation bewährt. Häufig wird 1, 3, 6 etc. Tage post infectionem untersucht (RADOUCHEVA et al. 1994; STEINBACH et al. 1996). **Tabelle 9** (siehe S. 53) zeigt die gängigsten, für die Darstellung intestinaler und systemischer Infektionen geeigneten Kompartimente, die zur Ermittlung von Infektionsverläufen bei verschiedenen Tierarten Verwendung finden (KAMPELMACHER et al. 1969; TURNBULL und SNOEYENBOS 1974; SOKKAR et al. 1975; NAKAMURA et al. 1988; GAST und BEARD 1990; STEINBACH et al. 1990; SCHWARTZ 1991; GRAY et al. 1995).

Probenaufarbeitung: Die unter sterilen Kautelen gewonnenen Proben werden in aller Regel mechanisch aufgeschlossen. Für diesen Arbeitsschritt werden im Schrifttum allerdings nur selten Angaben bezüglich der verwendeten Verfahren gemacht. Reproduzierbare Ergebnisse bei vertretbarem Arbeitsaufwand werden demzufolge für den Probenaufschluß durch **Ultra-Turrax**[®] (HOHMANN et al. 1978; STEINBACH et al. 1990, 1992 a; METHNER 1991) und **Stomacher 80**[®] (HORMAECHE et al. 1990; LEUNG und FINLAY 1991; NNALUE 1991; GRAY et al. 1995) erzielt. Aussagen zur Präzision beider Homogenisierungsverfahren fehlen aber bisher.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere (Tierarten, Alter, Haltungsbedingungen, Herkunft)

Rind: Eingesetzt wurden **Kälber** beiderlei Geschlechts (Schwarzbunt x Holstein-Friesian) im **Alter** von 3-6 Wochen bei 35-55 kg Körpermasse. Die **Haltung** erfolgte in einem Anbindestall auf Stroheinstreu. Handelsüblicher antibiotikafreier Milchaustauscher wurde 2 mal täglich angeboten, Heu guter Qualität stand ad libitum zur Verfügung. Bei Verweigerung der Milchtränke innerhalb des Versuchszeitraumes wurde über Nacht eine ebenfalls antibiotikafreie Diättränke zur Unterstützung des Flüssigkeitshaushaltes bereitgestellt. Der Gesundheitszustand (Rektaltemperatur, Nasenausfluß, Husten, Kotkonsistenz, Freßverhalten) wurde während der gesamten Haltungszeit erfaßt.

Schwein: Die **Ferkel** beider Geschlechter (Hybriden aus Landschwein/Duroc/Pietrain) hatten eine Lebendmasse von 9-16 kg und ein **Alter** zwischen 5-8 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Tiere abgesetzt und hatten sich an die Aufnahme fester Nahrung gewöhnt. Die **Haltung** erfolgte im Laufstall bei zusätzlicher Rotlichtbestrahlung der wärmeisolierten Liegefläche. Gefüttert wurde 2 mal täglich mit einem kommerziellen und antibiotikafreien Läuferaufzuchtfutter. Wasser stand über Selbsttränken ad libitum zur Verfügung. Zur Vermeidung von Streßreaktionen wurde die Rektaltemperatur während der Fütterung ermittelt (vor Versuchsbeginn 1 mal täglich, im Versuch 2 mal täglich) und der sonstige Gesundheitszustand (Nasenausfluß, Husten, Niesen, Kotkonsistenz) dokumentiert.

Kälber und Schweine wurden möglichst 10-14 Tage, spätestens jedoch 8 Tage vor Versuchsbeginn aufgestellt, um ihnen Zeit zur räumlichen Eingewöhnung und Anpassung an abweichende Futterregime zu gewähren.

Herkunft: Die Tiere stammten aus salmonellenfreien Erzeugerbetrieben, hatten bis zum Versuchsbeginn keinen Kontakt mit Salmonellen und waren gegen diese auch nicht immunisiert worden. Zur Überprüfung dieser Voraussetzungen wurden vor Versuchsbeginn Blut- und Kotproben zur serologischen und bakteriologischen Statussicherung entnommen. Die Probenaufarbeitung erfolgte wie unter 3.1.2. beschrieben.

Huhn: Die in den Versuchen verwendeten **Küken** (**Alter:** Eintags- u. 7 Tage alte Küken) beiderlei Geschlechts, der Rasse Weißes Leghorn, wurden in eigenen Inkubatoren erbrütet. Die **Haltung** nach dem Schlupf erfolgte in Kleinsäugerkäfigen mit maximal 8 Tieren/Käfig, bei freiem Futter- (kommerzielles Aufzuchtfutter ohne Antibiotikazusatz) und Wasserzugang. Als Wärmequelle dienten Rotlichtlampen.

Herkunft: Die Bruteier stammten aus spezifiziert pathogenfreien Zuchten mit zertifizierter Salmonellenfreiheit. Sie wurden über die Tierzucht Lohmann GmbH, Cuxhaven, bezogen. Zur Kontrolle dieses mikrobiologischen Status wurden vor Versuchsbeginn bei den erst im Alter von 7 Tagen eingesetzten Küken Sammelkotproben und Kloakentupfer entnommen und mikrobiologisch auf Salmonellen hin untersucht (siehe 3.1.2.).

3.1.2. Serologische und mikrobiologische Untersuchungen zum *Salmonella*-Status der Versuchstiere vor Versuchsbeginn

Verwendung fanden hierfür Blut- und Kotproben. Diese wurden bei den einzelnen Tierarten wie folgt gewonnen und aufgearbeitet:

1. Blutproben: Ferkel aus V. cava cranialis,
Kalb aus V. jugularis.

Vor Versuchsbeginn wurden ca. 10 ml venöses Blut je Tier gewonnen. Dieses wurde bei 1000 g für 20 min. zentrifugiert, der anfallende Serumüberstand für die spätere serologische Untersuchung bei -20 °C gelagert. Ziel dieser Untersuchung war der Nachweis unerkannter *Salmonella*-Infektionen vor Versuchsbeginn über die Bestimmung *Salmonella*-spezifischer Antikörpertiter mittels ELISA.

2. Kotproben: Ferkel Kottupfer aus dem Rektum,
Küken Kloakentupfer und Sammelkotproben vom Käfigboden,
Kalb Kottupfer aus dem Rektum.

Die unter Verwendung von trockenen, sterilen und einzeln verpackten Wattetupfern gewonnenen Proben wurden einer Selektivanreicherung unterzogen. Dazu wurden die

Proben unmittelbar nach Entnahme in 10 ml gepuffertes Peptonwasser (pH=7,2; Mast Diagnostica, England) verbracht, für 18-24 h bei 37 °C bebrütet, anschließend 1,0 ml des Peptonwassers in 10 ml einer Selenit-Anreicherungsbouillon (Natriumselenit-Lactose-Bouillon nach Leifson; MERCK, Deutschland) überführt und diese für weitere 18-24 h bei 37 °C bebrütet. Schließlich wurde die Selenit-Anreicherungsbouillon auf Desoxycholat-Zitrat-Agar nach Leifson (SIFIN, Deutschland) und Wasserblau-Metachromgelb-Agar (SIFIN, Deutschland) ausgestrichen. *Salmonella*-verdächtige Kolonien wurden durch polyvalente und monospezifische Anti-*Salmonella*-Testseren (SIFIN, Deutschland) auf ihre Zugehörigkeit zum Genus *Salmonella* hin überprüft. Alle so aufgearbeiteten Kotproben waren negativ.

Da diese bakteriologische Untersuchung frühestens nach 72 h eine Aussage zum *Salmonella*-Status der Versuchstiere zuließ, erfolgte sie 4 Tage vor Versuchsbeginn. Sie unterblieb bei Eintagsküken aufgrund der sich unmittelbar an ihren Schlupf anschließenden Infektion. Es kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, daß auch die Eintagsküken salmonellenfrei waren, da alle verwendeten Bruteier vom gleichen Erzeuger stammten, die Begleitdokumente für die zuletzt durchgeführte Routinediagnostik beim Erzeuger Salmonellenfreiheit bescheinigte und die Untersuchungen der im Alter von 7 Tagen im Versuch eingesetzten Küken durchweg negativ verliefen.

3.1.3. Infektionsstämme (Herkunft, Lagerung der verwendeten *Salmonella*-Stämme)

Herkunft: Die verwendeten *Salmonella*-Stämme wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Helmuth, Herrn Dr. Hartung und Herrn Dr. Rabsch, „Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin“, Fachgebiet 501 „Molekularbiologie und Veterinärmedizinische Salmonellazentrale“ Berlin/Marienfelde und Wernigerode, sowie von Herrn Dr. Barrow, „Institute for Animal Health“, Compton, England, zur Verfügung gestellt.

Lagerung: Die Stämme wurden in einem Micro-Bank-System (Fa. Mast Diagnostica, England) in Form beimpfter Kryokugeln bei -20 °C gelagert. Für jeden der eingesetzten Infektionsstämme wurde durch Extinktionsmessungen eine keimzahlabhängige Eichkurve bei einer Wellenlänge von 600 nm erstellt. Verwendet wurde für die photometrischen Messungen ein Gerätesystem Spekol 10 (Fa. Zeiss, Deutschland).

3.1.4. Übersicht der eingesetzten Serovarenkombinationen und Eigenschaften der verwendeten *Salmonella*-Stämme der Serovaren *S. Dublin*, *S. Choleraesuis* und *S. Gallinarum/Pullorum*

Serovarenkombinationen: Zur Untersuchung der Wirtsadaptation wurden jeweils 2 verschiedene *Salmonella*-Serovaren gleichzeitig und bei zwei Tierarten eingesetzt. **Tabelle 5** zeigt die verwendeten Serovarenkombinationen und deren Einsatz bei den verschiedenen Tierarten.

Tab. 5: Serovarenkombinationen und ihr Einsatz bei den verschiedenen Tierarten

Serovarenkombinationen	Huhn	Rind	Schwein
<i>S. Dublin</i> x <i>S. Choleraesuis</i>		x	x
<i>S. Dublin</i> x <i>S. Gallinarum/Pullorum</i>	x	x	
<i>S. Choleraesuis</i> x <i>S. Gallinarum/Pullorum</i>	x		x

Stammübersicht: Um stammspezifische Unterschiede gegenüber serovarspezifischen Unterschieden abgrenzen zu können, wurden innerhalb der Serovarenkombinationen mehrere *Salmonella*-Stämme je Serovar eingesetzt.

Zur qualitativen Unterscheidung der applizierten *Salmonella*-Mischsuspension wurden antibiotikaresistente Mutanten der Ausgangsstämme genutzt. Resistenzen gegen folgende Antibiotika wurden dazu verwendet: Nalidixinsäure (Nal), Spectinomycin (Spec) und Rifampicin (Rif). Die Herstellung, Selektion und Prüfung der antibiotikaresistenten Stämme erfolgte im Labor von Herrn Dr. Methner, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Jena „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen“. Eine Übersicht der eingesetzten antibiotikaresistenten Stämme und deren mikrobiologischen Eigenschaften gibt **Tabelle 6**.

Tab. 6: Mikrobiologische Eigenschaften der eingesetzten *Salmonella*-Stämme

Serovar	Stamm	AB* -Marker	Antigenformel	O-Phage	O-AG**
SCS	107	Spec	6,7:c:1,5	+	O7 +
	117	Nal/Spec	6,7:c:1,5	+	O7 +
	117	Rif/Spec	6,7:c:1,5	+	O7 +
	188	Spec	6,7:c:1,5	+	O7 +
	807	Nal; Rif	6,7:c:1,5	+	O7 +
SD	18	Nal; Rif	1,9,12:g,p:-	+	O9 +
	23	Spec	1,9,12:g,p:-	+	O9 +
	81	Nal; Rif; Spec	1,9,12:g,p:-	+	O9 +
	643	Rif	9,12:g,p:-	+	O9 +
SGP	5	Nal	1,9,12:-:-	±	O9 +
	9	Nal	1,9,12:-:-	+	O9 +
	17	Nal	1,9,12:-:-	+	O9 +
	184	Nal	1,9,12:-:-	-	O9 +
	2017	Nal	1,9,12:-:-	+	O9 +

* Antibiotika ** Antigen

Von einigen Stämmen war darüber hinaus das Plasmidprofil bekannt. SGP 5 enthielt Plasmide in den Größen von 56; 2,5; 1,6 und 1,5 Mega-Dalton, SGP 9 besaß ein 85 Mega-Dalton-Plasmid und SD 81 jeweils ein 56 und ein 28 Mega-Dalton-Plasmid. SD 643 besaß das Plasmid pRQ30.

3.1.5. Herstellung der zur Infektion verwendeten Keimsuspensionen

Die **Herstellung** der *Salmonella*-Mischsuspensionen erfolgte durch Abschwemmkulturen. Hierzu wurden die bei -20 °C auf Kryokugeln gelagerten *Salmonella*-Stämme aus dem Micro-Bank-System entnommen, in 4,5 ml Nährbouillon I (NB I) (SIFIN, Deutschland) überführt und 18-24 h bei 37 °C bebrütet. Die NB I der Serovar SGP wurde zur Erzielung höherer Keimzahlen zusätzlich mit 1,33 Hertz (= 80 Schüttelbewegungen/min.) geschüttelt. Anschließend wurden 200 µl dieser bebrüteten NB I auf Nähragar I (SIFIN, Deutschland) ausgespatelt und erneut für 18-24 h bei 37 °C inkubiert. Am Tag der

Infektion wurde der Bakterienrasen mit ca. 1,5-2,0 ml zimmerwarmer phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS; pH=7,2) abgeschwemmt, im allgemeinen 1:100 verdünnt und anschließend einer optischen Dichtemessung bei 600 nm unterzogen. Diese Extinktionsmessung ermöglichte unter Verwendung der zuvor erstellten stammspezifischen Eichkurven die Bestimmung der Keimkonzentrationen in den Abschwemmulturen. Daran anschließend erfolgte die Einstellung der aus 2 unterschiedlichen *Salmonella*-Stämmen bestehenden Keimsuspension auf annähernd gleiche Keimzahlen je ml PBS.

Zur Kontrolle und Ermittlung der tatsächlichen Infektionsdosis wurde die *Salmonella*-Mischsuspension zusätzlich mittels Plattenzählverfahren überprüft. Hierfür wurden dem Nähragar I (SIFIN, Deutschland) in Abhängigkeit von den zu überprüfenden *Salmonella*-Stämmen 50 µg Nal, 100 µg Rif oder 100 µg Spec je ml zugesetzt.

3.1.6. Applikation der Keimsuspension (Infektionsvolumina, -dosen)

Die **Applikation** der Keimsuspensionen erfolgte bei allen Versuchstieren oral unter Verwendung steriler Instrumente. Dazu wurde die Keimsuspension beim Schwein mittels Einmalspritze auf den Zungenrücken verbracht. Bei Küken erfolgte die Applikation durch Kropfinstallation unter Verwendung einer Einmalspritze mit aufgesetzter Flexüle. Kälbern wurde die Keimsuspension durch Zugabe zur morgendlichen Milchtränke verabreicht.

Die **Infektionsvolumina** waren tierartabhängig. Für Küken wurden die verabreichten Volumina zusätzlich altersabhängig gestaffelt und lagen bei Eintagsküken zwischen 0,2-0,3 ml, bei 7 Tage alten Küken zwischen 0,5-1,0 ml/Tier. Bei Schweinen wurden Mengen von 1-3 ml, bei Kälbern bis 5 ml der Keimsuspension eingesetzt.

Die **Infektionsdosis** bestand zu annähernd gleichen Teilen aus den verschiedenen *Salmonella*-Stämmen. Um eine vergleichbare Erregerbelastung zu gewährleisten, wurden die Infektionsdosen bei Rind und Schwein auf 1 kg Körpermasse bezogen, bei Hühnern wurde eine Gesamtdosis je Tier verwendet.

Die in dieser Arbeit verwendeten Infektionsdosen orientierten sich im wesentlichen an Veröffentlichungen mit ähnlich gelagertem Untersuchungsinhalt (SMITH und JONES 1967; STEINBACH et al. 1993; GRAY et al. 1995) und wurden so gewählt, daß ein

Angehen der Infektion und eine erfaßbare Erregerdynamik über den gesamten Untersuchungszeitraum zu erwarten war. **Tabelle 7** zeigt die Alters- bzw. körpermasseabhängige Dosierung der Infektionsgemische für die in den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Tierarten.

Tab. 7: Alters- bzw. körpermasseabhängige Dosierung der Keimsuspension

Tierart	Infektionsdosis
Kalb	2×10^7 KbE je Stamm und kg Körpermasse
Schwein	1×10^8 KbE je Stamm und kg Körpermasse
Huhn	1×10^4 KbE je Stamm und Tier (Eintagsküken) 1×10^9 KbE je Stamm und Tier (7 Tage alte Küken)

3.2. Tierexperimentelle Untersuchungen

3.2.1. Umfang der Versuchsreihen (Serovarenkombinationen)

Die durchgeführten Versuche waren unterschiedlichen Versuchsreihen zugehörig, innerhalb derer die in **Tabelle 5** angegebenen Serovarenkombinationen

SD x SCS Versuchsreihe I, bei Rind und Schwein,

SD x SGP Versuchsreihe II, bei Rind und Huhn,

SCS x SGP Versuchsreihe III, bei Schwein und Huhn

mit mehreren unterschiedlichen Stammkombinationen geprüft wurden. Das Verhalten wirtsadaptierter Serovaren im adäquaten und nicht adäquaten Wirt wurde untersucht, indem Stämme der an Rind, Schwein bzw. Huhn adaptierten Serovaren *S. Dublin*, *S. Choleraesuis* und *S. Gallinarum/Pullorum* bei allen 3 Tierarten zur oralen Infektion eingesetzt wurden. Anschließend verfolgten wir die Ansiedlung und Ausbreitung der Erreger in den Wirten.

Die Verwendung zweier zu vergleichender Stämme in einem Infektionsgemisch (zu gleichen Teilen aus einer an den Wirt adaptierten und einer nicht an den Wirt adaptierten Serovar bestehend) ist durch die Überlegung bedingt, die bestehenden Unterschiede in der Darmflora der Versuchstiere als individuellen Störfaktor zu eliminieren. Dadurch ist es

möglich, die Kolonisation und Penetration eines Stammes der an den Wirt adaptierten und eines Stammes der an einen anderen Wirt adaptierten Serovar unter sonst identischen Wirtsbedingungen zu vergleichen, und die für eine sichere Aussage notwendige Anzahl von Versuchstieren zu reduzieren. Zusätzlich wählten wir die Versuchsbedingungen so, daß jeweils Tiere zweier Wirtsspezies gleichzeitig und mit demselben Infektionsgemisch infiziert wurden.

Beispiel: 2 Schweine und 2 Kälber werden gleichzeitig unter Verwendung ein und derselben Keimsuspension, die 10^9 KbE/ml der Serovaren *S. Choleraesuis* und *S. Dublin* enthält, infiziert.

Dieses Vorgehen kompensiert zugleich Fehler, die durch Unterschiede zwischen angestrebtem (1:1) und tatsächlich erreichtem Keimzahlverhältnis des Infektionsgemisches bedingt sind. Gleiches gilt bezüglich eventueller wachstumsbedingter Unterschiede der zum Gemisch vereinigten Kulturen, die theoretisch nie vollständig ausgeschlossen werden können. Sie kommen so in beiden Wirten in gleichem Umfang zum Tragen.

Die unter diesen Randbedingungen durchgeführten Versuche der Versuchsreihen I-III sind in **Tabelle 8** zusammengefaßt.

Tab. 8: Übersicht der Versuche, in denen Stammkombinationen gleichzeitig bei zwei Tierarten, an die jeweils eine der beiden im Gemisch enthaltenen Serovaren adaptiert war, eingesetzt wurden

Versuchsreihe	Versuchs-Nr.	Stamm-kombination		Anzahl der infizierten Tiere			
				Rind	Schwein	Huhn 1 doc	Huhn 7 doc
I (SD x SCS)	11	643	807	1	1		
	12	643	807	1	1		
	13	81	807	4	3		
	14	18	117	3	3		
	15	18	117	3	3		
	16	23	807	3	3		
	17	23	807	3	3		

Fortsetzung Tab. 8:

II (SD x SGP)	21	23	2017	6		6	-
	22	81	184	2		3	-
	23	81	17	6		6	-
	24	81	9	8		7	8
III (SCS x SGP)	31	807	184		4	-	4
	32	807	184		2	-	2
	33	188	17		6	-	6
	34	107	17		6	6	-
	35	107	5		6	8	8

3.2.2. Mikrobiologische Verlaufsuntersuchung (Zeitpunkte, Probenumfang, -gewinnung und -aufarbeitung)

Untersuchungszeitpunkte: Zur Beurteilung der Erreger-Wirt-Wechselwirkung bei gleichzeitig infizierten Tieren wurden 1, 3 und 6 Tage post infectionem jeweils 1 oder 2 Tiere je Spezies schmerzlos getötet. Zusätzlich wurden in Versuchsreihe I und II im Rahmen jeweils eines Versuches auch Untersuchungen am 13. Tag post infectionem durchgeführt.

Probenumfang: Zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der verabreichten Infektionsstämme wurden unterschiedliche Kompartimente des Magen-Darm-Traktes und ausgewählter innerer Organe untersucht. **Tabelle 9** weist die für die einzelnen Tierarten untersuchten Bereiche aus.

Die entnehmbaren Probenmengen waren tierart- und kompartimentabhängig. Darminhalts- und Organproben von Rindern und Schweinen schwankten zwischen 5 und 7 g, in Ausnahmefällen konnten nur Spuren von Darminhalt (besonders Ileum) untersucht werden. Organproben von Kalb und Schwein wurden jeweils von mehreren Stellen des zu untersuchenden Organs entnommen. Bei Hühnern hingegen wurde der gesamte Inhalt des betreffenden Darmabschnittes und die Leber (ohne Gallenblase) in toto entnommen und der weiteren Aufarbeitung zugeführt.

Tab. 9: Übersicht der gewonnenen und aufgearbeiteten Proben der einzelnen im Versuch verwendeten Tierarten

Proben*	Rind	Schwein	Huhn
Jejunum (kaudal) Inhalt	x	x	x
Jejunum (kaudal) Schleimhaut	x	x	(x)
Ileum Inhalt	(x)	(x)	x
Ileum Schleimhaut	x	x	x
Zäkum Inhalt	x	x	x
Zäkum Schleimhaut	x	x	x
Jejunallymphknoten (kaudale)	x	x	
Ileumlymphknoten	x	x	
Leber	x	x	x

* Die genaue Beschreibung der Probenentnahmeorte findet sich im Anhang.

x die so gekennzeichneten Proben wurden bei allen Versuchen untersucht

(x) die so gekennzeichneten Proben konnte nicht bei allen Versuchen untersucht werden

Die Schleimhautproben bei Rindern und Schweinen wurden unter Verwendung eines sterilen Objektträgers durch Abschaben der Schleimhautoberfläche, nach vorsichtiger mechanischer Entfernung etwaig anhaftenden Inhaltes, gewonnen und lagen darmbereichsabhängig zwischen 1 und 3 g. Bei Hühnern wurde der komplett entleerte Darmabschnitt (inklusive Darmwand) als Schleimhautprobe verwendet.

Probengewinnung: Die unter sterilen Kautelen gewonnenen Proben wurden gewogen, danach im Verhältnis 1:3 mit PBS versetzt und anschließend homogenisiert.

Aufarbeitung: Die Homogenisierung erfolgte überwiegend durch Einsatz eines Stomacher 80[®] (Seward Medical Limited, England), bzw. mittels Ultra-Turrax[®] (Jahnke u. Kunkel AG, Deutschland). Um beide Homogenisierungsmethoden zu vergleichen, wurden 150 Gewebeprobe parallel aufgearbeitet.

Zur Reisolierung und quantitativen Bestimmung der verwendeten *Salmonella*-Stämme wurden die homogenisierten Proben mittels Plattenzählverfahren unter Verwendung von Selektivnährböden auf das Vorhandensein von Salmonellen hin untersucht. Für die

Serovaren *S. Choleraesuis* und *S. Dublin* wurde Desoxycholat-Zitrat-Agar nach Leifson (SIFIN, Deutschland), für die Serovar *S. Gallinarum/Pullorum* Wasserblau-Metachromgelb-Agar (SIFIN, Deutschland) verwendet. Die Selektivnährböden enthielten zur qualitativen Unterscheidung der verwendeten *Salmonella*-Stämme Antibiotikazusätze von 50 µg Nal, 100 µg Rif oder 100 µg Spec je ml Agar. Die ermittelten Keimzahlen wurden auf die Bezugsgröße von einem Gramm Probenmaterial umgerechnet und logarithmiert.

Zusätzlich wurden nach erfolgter Beschickung der Selektivnährböden jeweils 1 ml der Ausgangshomogenisate (1:3 mit PBS verdünnt) mit 9 ml gepuffertem Peptonwasser versetzt (1:10) und zeitgleich mit den Selektivnährböden bei 37 °C für 18-24 h vorangereichert, um eine Vermehrung zahlenmäßig nicht nachweisbarer oder subletal geschädigter Salmonellen zu ermöglichen. Proben, in denen keine aus der Keimsuspension stammenden Erreger nachgewiesen werden konnten, wurden als peptonwasservorangereicherte Homogenisate erneut auf das Vorhandensein von Salmonellen hin untersucht. Dazu wurden sie nochmals auf die bereits beschriebenen antibiotikahaltigen Selektivnährböden ausgestrichen. Für Proben, von denen sich dann Salmonellen der Keimsuspension isolieren ließen, wurde ein Keimgehalt von 10 KbE/g festgelegt. Proben mit wiederum negativem Befund erhielten den Keimgehalt von 1 KbE/g zugewiesen. Durch die nachfolgende Logarithmierung aller ermittelten bzw. zugewiesenen Keimzahlen ergab sich somit eine eindeutige Abstufung von zählbaren Keimzahlen (lg von > 10 KbE/g immer > 1), durch Anreicherung nachgewiesene *Salmonella*-Gehalte (lg von 10 KbE/g = 1) und Proben in denen auch nach Anreicherung keine Salmonellen nachgewiesen werden konnten (lg von 1 KbE/g = 0).

3.3. Untersuchungen des Probenaufschlusses mittels Stomacher 80[®] und Ultra-Turrax[®]

Da in der Literatur beide Aufarbeitungsmethoden beschrieben wurden, eine Untersuchung zur Präzision beider Methoden jedoch noch fehlt und für unsere Untersuchungen beide Gerätetypen zur Verfügung standen, wurde eine parallele Aufarbeitung bei ausgewählten Parenchymproben durchgeführt. Dazu wurden die unter sterilen Kautelen entnommenen Proben mittels Schere grob vorzerkleinert, portioniert und nach Verdünnung mittels PBS (1:3) (pH 7,2), wie unter 3.2.2. beschrieben, aufgearbeitet. Diese Paralleluntersuchung umfaßte 150 Gewebeproben.

3.4. In vitro-Wachstumsuntersuchungen

Um eventuell auftretende Wechselwirkungen zwischen den eingesetzten Infektionsstämmen aufzudecken, wurde deren Wachstumsverhalten unter aeroben Bedingungen untersucht. Besonders der Einsatz von *Salmonella*-Mischsuspensionen der Versuchsreihe II und III bei Tierarten mit unterschiedlicher physiologischer Körperkerntemperatur (Rind und Schwein 37 °C, Huhn 42 °C) gab Anlaß, das Wachstumsverhalten der dabei verwendeten *Salmonella*-Stämme zu analysieren. Dazu wurden die betreffenden Stämme zeitgleich in vitro, als Einzel- und Mischkultur, in definierten Volumina NB I (EK 5,0 bzw. MK 5,5 ml) über einen Zeitraum von 60 h bei 37 °C bzw. 42 °C bebrütet. Die Anfangskeimzahl der Einzel- und Mischkulturen betrug etwa 1×10^4 KbE/Stamm/ml. Zu den Zeitpunkten $t = 0, 4, 7, 10, 12, 24$ und 60 h nach Inkubationsbeginn wurden die Keimzahlen mittels Plattenzählverfahren bestimmt und anschließend logarithmiert. Dabei erfolgte die Bebrütung der Nähragar I-platten analog der Temperatur der in vitro-Kultur. Zur selektiven Unterscheidung der Mischkulturen wurde Nähragar I (SIFIN, Deutschland) mit Zusätzen von 50 µg Nal, Rif oder Spec je ml verwendet.

Um etwaige Kontaminationen und eine nachfolgende Beeinflussung der Keimzahlentwicklung der zu prüfenden Stämme auszuschließen, wurden die *Salmonella*-Kulturen stichprobenartig auf antibiotikafreiem Nähragar auf Umweltkeime hin untersucht. Die zur Auswertung gelangten Daten stammten nur aus Untersuchungen, in denen keine Kontamination festgestellt werden konnte.

Einbezogen wurde jedes Infektionsgemisch mit Ausnahme der Stammkombination SD 643 x SCS 807. Alle in Frage kommenden Stammkombinationen wurden zuerst bei 37 °C untersucht und, wie bereits beschrieben, mittels Plattenzählverfahren quantitativ erfaßt. Zur Erhöhung der Aussagesicherheit wurden die Keimzahlen in Doppelbestimmung und Wiederholung ermittelt. Nach Abschluß der Untersuchungen im 37 °C-Bereich erfolgten für die Stammkombinationen der Versuchsreihen II und III die Untersuchungen bei 42 °C in gleicher Weise. Die Keimzahlen wurden hier allerdings nur in Doppelbestimmung ermittelt. Um dennoch eine ausreichende Aussagesicherheit zu gewährleisten, wurden innerhalb der Versuchsreihe II (SD x SGP) 6 Stammkombinationen und im Rahmen der Versuchsreihe III (SCS x SGP) 7 Stammkombinationen, und damit je 2 Stammkombinationen mehr als die in **Tabelle 8** ausgewiesenen, im Tierversuch

verwendeten, bei 37 °C und 42 °C untersucht. Der Vergleich des Wachstumsverhaltens (Keimverdopplungszeit) von Einzel- und Mischkultur erlaubt unter diesen Umständen Aussagen zu vermuteten Wechselwirkungen zwischen den Stämmen einer Keimsuspension.

3.5. Statistische Auswertungsverfahren

Die Auswertung des gesammelten Datenmaterials erfolgte durch das Statistikprogramm StatGraph plus (SGplus, Version 5) (Manugistics Inc., USA). Entsprechend der Struktur und Verteilung der angefallenen Daten wurden der Wilcoxon Test (paarweise und als Rangtest), die Varianzanalyse sowie die Regressions- bzw. Korrelationsanalyse (Pearson und Spearman) eingesetzt. Zur Entscheidungsfindung wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ festgelegt. Im einzelnen sind die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der gefundenen oder einer größeren Abweichung als p ausgewiesen.

4. Ergebnisse

4.1. Infektionsversuche

4.1.1. Verteilung der *Salmonella*-Serovaren SD, SCS und SGP in verschiedenen Kompartimenten des Magen-Darm-Traktes und innerer Organe von Rind, Schwein und Huhn

Im Ergebnis der unter 3.2.2. beschriebenen mikrobiologischen Verlaufsuntersuchungen ließen sich die genannten Serovaren in unterschiedlicher Häufigkeit bei Rind, Schwein bzw. Huhn isolieren. Zusätzlich veränderten sich die Nachweishäufigkeiten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt sowohl qualitativ als auch quantitativ. **Tabelle 10** zeigt als Übersicht die prozentualen Nachweishäufigkeiten der einzelnen Serovaren für die Tierarten Rind, Schwein und Huhn zusammengefaßt über den gesamten Untersuchungszeitraum, nach verschiedenen Organproben aufgeschlüsselt und unter Berücksichtigung der indirekten Erregernachweise mittels Anreicherung. Im Mittel aller untersuchten Proben ließen sich beim Kalb Salmonellen der Serovar SD am zweithäufigsten (SCS 93,2 %; SD 75,0 %; SGP 59,5 %), beim Schwein Salmonellen der Serovar SCS am häufigsten (SCS 79,8 %; SD 35,6 %; SGP 17,2 %) und beim Huhn Salmonellen der Serovar SGP am dritthäufigsten (SCS 81,5 %; SD 71,9 %; SGP 54,2 %) isolieren.

Ordnet man den prozentualen Nachweisraten der verschiedenen Organproben innerhalb einer Tierart Rangzahlen von 1 bis 3 in absteigender Reihenfolge zu (**Tabelle 11**) zeigt sich, daß die als adaptiert geltende Serovar SCS beim Schwein über alle untersuchten Proben hinweg immer an erster Stelle der Nachweishäufigkeit zu finden ist. Beim Rind findet sich die Serovar SD mit Ausnahme von Jejunalinhalt (3. häufigster Nachweis) und Lebergewebe (häufigster Nachweis) immer an zweiter Stelle. Die an das Huhn adaptiert geltende Serovar SGP findet sich mit Ausnahme von Jejunalinhalt (gleichhäufiger Nachweis gemeinsam mit SD) aber nur an dritter Stelle der Nachweishäufigkeit wieder. Diese Darstellung läßt für das Kalb und Huhn vorerst keine Adaptation erkennen.

Erfaßt man hingegen die Mittelwerte der logarithmierten Keimzahlen (**Tabelle 12**) für diese Tierarten in den verschiedenen Organproben und ordnet dieser Verteilung diesmal tierartübergreifend Rangzahlen von 1 bis 3 zu (**Tabelle 13**), zeigt sich, daß die als adaptiert geltende Serovar beim Huhn in 4 der 7 und beim Kalb in 5 der 9 untersuchten Organproben die höchste Keimzahl aufweisen (Gesamtrangzahl Huhn 1,43; Kalb 1,44).

Verglichen wurde dabei die Höhe der Keimzahlen der Serovaren SCS, SD und SGP in einer Organprobe bei den jeweils untersuchten Tierarten. Auch wenn das Rangzahlmittel der Serovar SCS beim Schwein nur 2,33 beträgt, wird sichtbar, daß im Vergleich mit den anderen geprüften Serovaren diese nicht so häufig hohe Keimzahlen im Schwein erreichten wie die Stämme der Serovar SCS.

Legt man das in **Tabelle 10** ausgewiesene Mittel der prozentualen Nachweishäufigkeiten aller untersuchten Organproben über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg zugrunde, können zusammenfassend folgende Aussagen getroffen werden. Die Serovar SCS läßt für alle drei Wirtsspezies den höchsten Anteil an positiven Stammnachweisen erkennen. An zweiter Stelle stehen ebenfalls bei allen 3 Tierarten die Stämme der Serovar SD. *S.-Gallinarum/Pullorum*-Stämme wiesen dementsprechend bei allen drei Spezies, also auch beim Huhn, die prozentual geringste Anzahl positiver Befunde auf.

Die Befunde machen deutlich, daß generell, also tierartunabhängige Unterschiede des Ansiedlungsvermögens der 3 Serovaren existieren, schließen aber in keiner Weise aus, daß neben diesen serovarabhängigen Unterschieden auch ein durch spezifische Wechselwirkung zwischen Wirt und adaptierter Serovar bedingter Effekt zum Tragen kommt. Dieser könnte z.B. bewirken, daß die Überlegenheit der SCS- über die SD-Stämme im Kalb weniger ausgeprägt ist als beim Schwein. Bei Rind und Huhn deutet sich eine Adaptationskomponente erst bei Betrachtung der mittleren logarithmierten Keimzahlen (**Tabelle 12**) unter Verwendung von Rangzahlen (**Tabelle 13**) (SGP beim Huhn in 4 von 7 Probenarten und SD beim Rind in 5 von 9 Probenarten mit höchster mittlerer Keimzahl) an. Unter 4.1.2. soll daher anhand eines mathematischen Modells versucht werden, diese wirtsspezifische Komponente nachzuweisen.

Tabelle 10: Prozentuale Nachweishäufigkeit von Stämmen der Serovaren SCS, SD und SGP bei den Tierarten Rind, Schwein und Huhn über alle Untersuchungszeitpunkte gemittelt.

TA	Serovar	Organprobe prozentualer Nachweis über alle Untersuchungszeitpunkte									\bar{x} Prozent
		Jej.-Inh.	Jej.-SH	Ileum-Inh.	Ileum-SH	Zäk.-Inh.	Zäk.-SH	Lnn. Jej.	Lnn. Ileum	Leber	
Rind	SD	62,5	82,5	67,6	82,5	70,0	72,5	85,0	90,0	67,5	75,0
	SCS	94,4	100,0	94,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	93,2
	SGP	68,2	59,1	57,9	63,6	63,6	59,1	68,2	72,7	22,7	59,5
Schwein	SD	18,8	35,3	25,0	52,9	35,3	47,1	47,1	52,9	5,9	35,6
	SCS	77,5	75,6	87,1	92,7	73,2	85,4	85,4	97,6	46,3	79,8
	SGP	16,7	12,5	13,3	29,2	8,3	41,7	12,5	20,8	0,0	17,2
Huhn	SD	33,3	55,6	80,0	85,0	94,7	95,0			60,0	71,9
	SCS	58,3	58,3	82,6	91,7	100,0	100,0			79,4	81,5
	SGP	33,3	38,1	56,1	56,8	67,4	68,2			59,4	54,2

Tabelle 11: Übersicht der am häufigsten nachgewiesenen Serovaren in den verschiedenen Organproben (Rangzahl) jeweils einer Tierart über alle Untersuchungszeitpunkte (1-häufigster Nachweis; 2-zweithäufigster Nachweis; 3-dritthäufigster Nachweis)

TA	Serovar	Organprobe									Rangzahl- mittel
		Jej.-Inh.	Jej.-SH	Ileum-Inh.	Ileum-SH	Zäk.-Inh.	Zäk.-SH	Lnn. Jej.	Lnn. Ileum	Leber	
Rind	SD	3	2	2	2	2	2	2	2	1	2,00
	SCS	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1,11
	SGP	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2,89
Schwe in	SD	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00
	SCS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1,00
	SGP	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3,00
Huhn	SD	2,5*	2	2	2	2	2			2	2,07
	SCS	1	1	1	1	1	1			1	1,00
	SGP	2,5*	3	3	3	3	3			3	2,93

* aufgrund der gleichen prozentualen Nachweishäufigkeiten von Stämmen der Serovaren SD und SGP beim Huhn (Tab. 10) wurde beiden Serovaren das Mittel zwischen zweit- und dritthäufigstem Nachweis, d.h. der Wert 2,5 zugewiesen

Tabelle 12: Übersicht der mittleren logarithmierten Keimzahl je g Probe aller *Salmonella*-Stämme einer Serovar über alle Untersuchungszeitpunkte

TA	Serovar	Organprobe								
		Jej.-Inh.	Jej.-SH	Ileum-Inh.	Ileum-SH	Zäk.-Inh.	Zäk.-SH	Lnn. Jej.	Lnn. Ileum	Leber
Rind	SD	2,68	3,88	3,15	3,93	2,88	3,63	3,67	3,68	1,35
	SCS	4,3	5,83	5,19	6,13	4,73	5,55	5,24	5,30	1,31
	SGP	1,89	1,52	1,80	1,80	2,07	1,96	1,86	2,24	0,59
Schwein	SD	0,65	1,13	1,06	1,38	1,35	1,67	0,92	0,99	0,14
	SCS	3,00	3,86	4,06	4,93	3,08	4,37	3,57	3,99	0,88
	SGP	0,29	0,16	0,39	0,70	0,22	1,06	0,16	0,31	0,00
Huhn	SD	1,18	1,55	3,16	3,01	5,93	4,92			1,60
	SCS	1,09	1,40	2,93	3,05	6,19	5,70			2,17
	SGP	0,85	1,14	1,56	2,06	2,67	2,74			2,43

Tabelle 13: Rangzahlübersicht der *Salmonella*-Serovaren tierartübergreifend für die verschiedenen untersuchten Organproben

(1-höchster Nachweis; 2-zweithöchster Nachweis; 3-dritthöchster Nachweis)

TA	Serovar	Organprobe									\bar{x} Rangzahl
		Jej.-Inh.	Jej.-SH	Ileum-Inh.	Ileum-SH	Zäk.-Inh.	Zäk.-SH	Lnn. Jej.	Lnn. Ileum	Leber	
Rind	SD	1	1	2	1	2	2	1	1	2	1,44
	SCS	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1,22
	SGP	1	1	1	2	2	2			2	1,57
Schwein	SD	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2,78
	SCS	2	2	2	2	3	3	2	2	3	2,33
	SGP	3	3	3	3	3	3			3	3,00
Huhn	SD	2	2	1	2	1	1			1	1,43
	SCS	3	3	3	3	1	2			1	2,28
	SGP	2	2	2	1	1	1			1	1,43

4.1.2. Modell zur Bestimmung des Einflusses von „Adaptationseffekten“ auf den Verlauf der Auseinandersetzung zwischen Wirt und Erreger

Generell ist eine Infektion an ein Wechselspiel von Erreger und Wirt gebunden. Dem Erreger wird dabei ein Virulenzpotential unterstellt, der Wirt muß zusätzlich eine Empfänglichkeit für den Erreger aufweisen. Daher ist es wenig hilfreich darüber zu diskutieren, ob der Erreger oder der Wirt für den Ablauf einer Infektion verantwortlich ist. Wenn trotzdem die Virulenz als krankmachende Eigenschaft des Erregers und Anfälligkeit als die für den Infektionsverlauf verantwortliche Eigenschaft des Wirtes betrachtet wird, ist das nur vor dem nachstehenden Hintergrund möglich:

Generell werden bei den Auseinandersetzungen zwischen Krankheitserregern und Wirtstieren unterschiedliche Infektionsverläufe beobachtet. Sie erstrecken sich von symptomlosen Infektionen bis hin zu Erkrankungen mit tödlichem Ausgang. Da es prinzipiell immer möglich ist, durch Transformation einer für den Schweregrad des Infektionsverlaufes vergebenen Maßzahl C (z.B. relativer Anteil aller leichter verlaufenden Infektionen) eine normalverteilte Größe u , zur Beschreibung des Infektionsverlaufes, zu erhalten (z.B. $C = \Phi(u)$), können wir den Schweregrad der Infektion als eine normalverteilte Größe mit dem Mittelwert μ und der Varianz (V) betrachten. Die Varianz (V) der Krankheitsverläufe ergibt sich durch Unterschiede zwischen den Wirten (W), durch Unterschiede zwischen den Erregern (E) und auch dadurch, daß der Infektionsmodus (M), wie Infektionspforte und Infektionsdosis von Fall zu Fall unterschiedlich ist. Neben diesen drei Komponenten können andere Faktoren, die in ihrer Gesamtheit als Resteinfluß (R) zusammengefaßt werden sollen, zu abweichenden Infektionsverläufen beitragen. Mathematisch läßt sich daher die Gesamtvarianz (V_{ges}) der Infektionsverläufe in Varianzanteile zerlegen, die den einzelnen Komponenten zugeordnet werden können.

$$V_{\text{ges}} = V_W + V_E + V_M + V_R. \quad (1)$$

Beim Gebrauch des Begriffes Virulenz wird bewußt oder unbewußt von der Vorstellung ausgegangen, daß die zu vergleichenden Erreger unter gleichen Infektionsbedingungen und bei Tieren gleicher Abwehrlage bzw. in Populationen, die die gleiche Verteilung der Abwehrlage aufweisen, zur Wirkung gelangen. Der Anteil V_W , den die unterschiedliche Anfälligkeit der Wirtstiere, und der Anteil V_M , den die Unterschiede der

Infektionsbedingungen zur Gesamtvarianz V_{ges} beitragen, kann unter diesen Randbedingungen vernachlässigt werden. Die Varianzbreite wird dann praktisch nur noch durch die Erregerunterschiede und den Resteinfluß bestimmt.

Unter der Voraussetzung, daß die Resteinflüsse bezüglich der zu vergleichenden Erreger gleich verteilt sind, können Unterschiede des Infektionsverlaufes als Ausdruck der Unterschiede des Erregers interpretiert werden. In entsprechender Weise läßt sich auch die Anfälligkeit eines Wirtes nur im Hinblick auf jeweils bestimmte Erreger und Infektionsbedingungen definieren.

In Anbetracht der Probleme, die sich mit den auf das Tier bzw. auf den Erreger bezogenen Begriffen der Virulenz und Anfälligkeit ergeben, versuchten wir, unseren Überlegungen die Vorstellung der biologischen Wechselwirkung (Erreger-Wirt-Verhältnis) zugrunde zu legen.

Zur Beschreibung des Erreger-Wirt-Verhältnisses wurde die nach einer standardisierten experimentellen Infektion in Organproben (Darminhalt, Darmschleimhaut, Leber etc.) des Wirtes ermittelte Keimkonzentration herangezogen. Eine niedrige bzw. hohe Keimzahl wird als Ausdruck eines zu Gunsten des Wirtes bzw. eines zu Gunsten des Erregers verschobenen Erreger-Wirt-Verhältnisses interpretiert.

Auch wenn im Rahmen der standardisierten Infektion eine **vorgegebene Infektionsdosis** (Dos_{mod}) angestrebt wird, weicht die tatsächlich **applizierte Dosis** (Dos_{apl}) aus methodischen Gründen immer etwas von Dos_{mod} ab. Mit dem Ziel einer besseren Vergleichbarkeit der in den Wirtsorganen nachgewiesenen Keimzahlen bestimmten wir deshalb eine **standardisierte Keimkonzentration** \check{C} , die die tatsächlich ermittelten Keimzahlen C zur vorgegebenen (Dos_{mod}) und letztendlich verabreichten Infektionsdosis (Dos_{apl}) in Beziehung setzt.

$$\check{C} = \frac{C \times \text{Dos}_{\text{mod}}}{\text{Dos}_{\text{apl}}} \quad (2 \text{ a})$$

$$\lg \check{C} = \lg C + \lg \text{Dos}_{\text{mod}} - \lg \text{Dos}_{\text{apl}} \quad (2 \text{ b})$$

\check{C} = standardisierte Keimkonzentration im Testorgan

C = ermittelte Keimkonzentration im Testorgan

Dos_{apl} = tatsächlich verabreichte Dosis des Erregers

Dos_{mod} = per definitionem angestrebte Infektionsdosis des Erregers

Wird ein Gemisch aus annähernd gleichen Anteilen zweier *Salmonella*-Stämme A und B zur Infektion eines Tieres eingesetzt (Dos_{mod} für beide Stämme gleich, d.h. $Dos_{Amod} = Dos_{Bmod}$), kann das Verhältnis D der im Testorgan ermittelten standardisierten Keimkonzentrationen C_A und C_B direkt oder in der logarithmierten Form ($\lg D$) als Unterschied des Erreger-Wirt-Verhältnisses für die Stämme A und B im betreffenden Wirt definiert werden.

$$D = \frac{\check{C}_A}{\check{C}_B} = \frac{C_A \times Dos_{Bapl} \times Dos_{Amod}}{C_B \times Dos_{Aapl} \times Dos_{Bmod}} = \frac{C_A \times Dos_{Bapl}}{C_B \times Dos_{Aapl}} \quad (3 a)$$

$$\lg D = \lg \check{C}_A - \lg \check{C}_B = \lg C_A + \lg Dos_{Bapl} - \lg C_B - \lg Dos_{Aapl} \quad (3 b)$$

Wird der Unterschied zwischen 2 Stämmen A und B als D_a bei einem Tier a und als D_b bei einem Tier b ermittelt, so kann die Größe $Q_{a/b}$ (Quotient aus Keimzahlverhältnis Stamm A und B aus Tier a und Stamm A und B aus Tier b) bzw. $\lg Q_{a/b}$ als Ausdruck des wirtsabhängigen Unterschiedes im Erreger-Wirt-Verhältnis für die beiden Stämme definiert werden.

$$Q_{a/b} = \frac{D_a}{D_b} = \frac{\check{C}_{aA}}{\check{C}_{aB}} : \frac{\check{C}_{bA}}{\check{C}_{bB}} = \frac{\check{C}_{aA} \times \check{C}_{bB}}{\check{C}_{aB} \times \check{C}_{bA}} \quad (4 a)$$

$$\lg Q_{a/b} = \lg D_a - \lg D_b = \lg \check{C}_{aA} + \lg \check{C}_{bB} - \lg \check{C}_{aB} - \lg \check{C}_{bA} \quad (4 b)$$

\check{C}_{aA} ; \check{C}_{aB} : die für Stamm A bzw. B im Tier a ermittelten standardisierten Keimkonzentrationen

\check{C}_{bA} ; \check{C}_{bB} : die für Stamm A bzw. B im Tier b ermittelten standardisierten Keimkonzentrationen

$Q_{a/b}$ bzw. $\lg Q_{a/b}$ ist geeignet, die in Abhängigkeit von der Erregerkombination bestehenden Unterschiede des Erregerverhältnisses (Wechselwirkung im Sinne der Statistik) zu erfassen.

Wird beim Vergleich der beiden Tiere dasselbe Infektionsgemisch eingesetzt (d.h. $Dos_{Aapl} / Dos_{Bapl} = \text{konst.}$), läßt sich die Formel überführen in:

$$Q_{a/b} = \frac{C_{aA} \times C_{bB}}{C_{aB} \times C_{bA}} \quad (5 \text{ a})$$

$$\lg Q_{a/b} = \lg C_{aA} + \lg C_{bB} - \lg C_{aB} - \lg C_{bA} \quad (5 \text{ b})$$

$Q_{a/b}$ kann unter diesen Umständen direkt aus den Keimkonzentrationen (C) der Organe berechnet werden.

Zur Klärung der Frage, ob und wie sich die Wirtsadaptation auf das Erreger-Wirt-Verhältnis auswirkt, wurden Infektionsgemische aus einem Stamm, der an eine Tierart a (z.B. Rind) adaptierten Serovar A (z.B. Stamm 81 der Serovar *S. Dublin*) und einem Stamm B, der an eine Tierart b (z.B. Schwein) adaptierten Serovar (z.B. Stamm 807 der Serovar *S. Choleraesuis*) gleichzeitig zur Infektion eines Individuums der Tierart a und eines Individuums der Tierart b eingesetzt. Nach der Infektion wurde getrennt für einzelne Organe der Wert $\lg Q_{a/b}$ ermittelt. Falls mehrere Tiere (n_1, n_2) der betreffenden Tierart (a, b) gleichzeitig mit dem gleichen Infektionsgemisch infiziert wurden, berechneten wir die Größe $\lg Q_{a/b}$ als:

$$\lg Q_{a/b} = \frac{1}{n_1} \sum \lg C_{aA} + \frac{1}{n_2} \sum \lg C_{bB} - \frac{1}{n_1} \sum \lg C_{aB} - \frac{1}{n_2} \sum \lg C_{bA}$$

Dieser Wert wurde dann ebenfalls als ein Stichprobenwert behandelt.

Obwohl zunächst keine detaillierte Aussage über die Verteilung von $\lg Q_{a/b}$ gemacht werden kann, eignet sich dieser Parameter um zu untersuchen, ob das Phänomen der Wirtsadaptation bestimmter *Salmonella*-Serovaren darauf beruht, daß sich die Stämme der betreffenden Serovaren im adäquaten Wirt leichter ausbreiten, bzw. besser vermehren als im nicht adäquaten Wirt. Falls eine solche Beziehung nicht besteht (Nullhypothese), muß $\lg Q_{a/b}$ symmetrisch um Null verteilt sein. Die Symmetrie ergibt sich, da es beim Gelten der Nullhypothese gleich ist, ob dem Stamm A die Tierart a oder die Tierart b zugeordnet wird. Zur statistischen Testung ist der Vorzeichentest möglich, bei entsprechender Verteilung der $\lg Q_{a/b}$ Werte kommen auch eine Varianzanalyse, bzw. der t-Test zur statistischen Bewertung der Ergebnisse in Frage.

4.1.3. Ergebnisse der Infektionsversuche bei zeitgleicher Infektion verschiedener Wirtsarten unter Verwendung desselben Infektionsgemisches

Die in den **Tabellen 14-21** dargestellten Ergebnisse gehen auf die unter Punkt 3.2.1. in **Tabelle 8** aufgeführten Infektionsversuche zurück. Aus Übersichtsgründen wurden dabei Versuche mit gleicher Stammkombination zusammengefaßt (z.B. 11 + 12; 14 + 15 etc.). Dargestellt wurden jeweils die erhobenen mittleren Keimzahlen der untersuchten Proben und das in Anlehnung an das unter 4.1.2. beschriebene Modell ermittelte Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$. Die unterschiedliche Anzahl der erfaßten Proben ist zum einen darin begründet, daß bestimmte Darmabschnitte zum Zeitpunkt der Materialentnahme einfach leer waren (z.B. Ileuminhalt), zum anderen war es aufgrund der Zartheit der Darmstrukturen bei 1 und 3 Tage alten Küken nicht möglich, den Inhalt und Schleimhaut ohne Schleimhautschädigung voneinander zu trennen. Deshalb wurden diese Kompartimente gepoolt aufgearbeitet und bei der Ermittlung des Keimzahlverhältnisses innerhalb dieser Versuche nicht oder nur mit der Anzahl Proben berücksichtigt, bei denen eine schädigungslose Trennung von Inhalt und Schleimhaut möglich war.

Die **Tabelle 22** zeigt alle für die untersuchten Kompartimente ermittelten Keimzahlverhältnisse $\lg Q_{a/b}$. Die in der Zeile „**Summe der \lg der Keimzahlverhältnisse $> 0 / < 0$** “ zusammengefaßten Keimzahlverhältnisse geben an, wie oft innerhalb einer Probengruppe über alle Tierarten, Versuche und Untersuchungszeitpunkte hinweg dieses Verhältnis zugunsten der als adaptiert bzw. nicht adaptiert geltenden Serovaren verlagert war. Auch wenn die nur geringfügig zugunsten der adaptierten Serovaren verschobenen Keimzahlverhältnisse von 5/3 für Jejunuminhalt und 3/1 für Ileumlymphknoten für sich alleine keine statistische Sicherung ermöglichen, wird bei der Betrachtung aller untersuchter Kompartimente deutlich, daß dann bei 7 von 9 Probengruppen eine Verschiebung zugunsten der als adaptiert geltenden Serovaren zu verzeichnen ist. Betrachtet man darüber hinaus die Gesamtverteilung der Keimzahlverhältnisse $\lg Q_{a/b}$ ist festzustellen, daß 57 x die als adaptiert geltenden Serovaren und nur in 18 Fällen die als nicht adaptiert geltenden Serovaren Keimzahlverhältnisse zu ihren Gunsten erzielten. Besonders auffällig sind hierbei die Kompartimente Zäkum Inhalt (nur 4/6 zugunsten adaptierter Serovaren verlagert) und Zäkum Schleimhaut (5/5) in und an denen sich offenbar in dieser Darstellung keine Adaptation erkennen läßt.

Interessant ist aber eine zunehmende Verlagerung des Keimzahlverhältnisses $\lg Q_{a/b}$ zugunsten der als adaptiert geltenden Serovaren von Jejunuminhalt (5/3) zu

Jejunumschleimhaut (7/1) und von Ileuminhalt (9/1) zu Ileumschleimhaut (10/1). Betrachtet man Jejunum- und Ileuminhalt und Jejunum- und Ileumschleimhaut gemeinsam als Dünndarminhalt und –schleimhaut verlagert sich dieses Verhältnis von 14/4 auf 17/1 zugunsten der adaptierten Serovaren.

Bei genauerer Betrachtung der Verschiebung des Keimzahlverhältnisses von Zäkuminhalt und –schleimhaut ist auffällig, daß es sich nur in 2 von 10 Fällen (Versuch 11 + 12 und 14 + 15) weiter zuungunsten der adaptierten Serovaren verändert. In allen anderen Fällen verkleinert sich das im Zäkuminhalt zugunsten der nicht adaptierten Serovaren verschobene Verhältnis zugunsten der adaptierten Serovaren in einer Größenordnung von $\lg 0,07 - 2,86$. Das heißt letztendlich, daß die Konzentration der als adaptiert geltenden Serovaren an der Zäkumschleimhaut zwischen 1,17 bis ca. 720fach höher ist als im Zäkuminhalt auch wenn dies nicht automatisch zu einer Umkehrung des Keimzahlverhältnisses $\lg Q_{a/b}$ zugunsten der adaptiert geltenden Serovaren führt.

Die gleiche Tendenz ist auch für die Veränderung der Keimzahlverhältnisse von Jejunum und Ileum zu beobachten. Hier verlagert es sich in 6 von 8 Fällen (Jejunum) bzw. in 7 von 10 Fällen vom Inhalt zur Schleimhaut zugunsten der adaptierten Serovaren. Alle Darmproben zusammenbetrachtet bleibt für 21 von 27 Fällen festzustellen, daß sich das $\lg Q_{a/b}$ vom Inhalt zur Schleimhaut zugunsten der adaptiert geltenden Serovaren verlagert. Bildet man die Differenz der $\lg Q_{a/b}$ von Schleimhaut und Inhalt der Kompartimente Jejunum, Ileum und Zäkum ergibt sich ein im Mittel ein um den Faktor 15 ($\lg 1,18$) höheres, zugunsten der adaptierten Serovaren verlagertes Keimzahlverhältnis an der Darmschleimhaut.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß offenbar bereits im Darminhalt eine Verschiebung gleichzeitig verabreichter *Salmonella*-Serovaren zugunsten der als adaptiert geltenden zu beobachten ist. Diese Verschiebung nimmt an der Schleimhautoberfläche weiter, in etwa um den Faktor 15 ($\lg 1,18$), zu. Es ist daher davon auszugehen, daß eine unterschiedliche Adaptationsleistung bereits im Darminhalt zum Tragen kommt. Diese verstärkt sich an der Darmschleimhaut und ist wahrscheinlich in den extraintestinalen Kompartimenten noch wesentlich stärker ausgeprägt.

Es scheint daher gerechtfertigt von einer serovarspezifischen Adaptationsleistung bei Salmonellen zu sprechen.

Tabelle 14: Jejunum Inhalt – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	1,37	3,88	1,13	6,29	2,65
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	7,03	6,30	2,69	4,55	2,59
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	1,72	4,33	0,00	2,96	0,35
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	0,65	3,78	0,00	2,65	-0,48
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	6	6	0,80	1,63	0,00	0,17	-0,66
	22	SD 81	SGP 184	R	H	2	3	7,05	1,74	3,53	0,00	1,78
	23	SD 81	SGP 17	R	H	6	6	2,73	1,85	-	-	-
	24	SD 81	SGP 9	R	H	8	15	3,36	2,14	-	-	-
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	6	6	5,31	0,00	0,41	0,00	-4,90
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	6	6	1,73	0,25	1,17	2,82	0,31
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	6	6	1,61	0,41	-	-	-
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	6	16	1,81	0,51	-	-	-

Tabelle 15: Jejunum Schleimhaut – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	2,38	5,76	1,96	6,33	0,99
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	7,01	6,76	2,61	6,09	3,73
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	2,85	5,72	0,68	4,82	1,27
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	2,45	5,35	0,58	4,00	0,52
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	6	6	1,29	1,67	0,33	0,54	-0,17
	22	SD 81	SGP 184	R	H	2	3	6,95	1,58	4,00	0,00	1,37
	23	SD 81	SGP 17	R	H	6	-	5,19	1,23	-	-	-
	24	SD 81	SGP 9	R	H	8	-	4,72	1,62	-	-	-
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	6	6	6,46	0,00	0,00	0,45	6,91
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	6	6	1,12	0,17	2,35	3,45	2,05
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	6	-	1,69	0,30	-	-	-
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	6	-	2,67	0,17	-	-	-

Tabelle 16: Ileum Inhalt – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	1,76	5,26	1,43	6,14	1,21
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	6,75	5,97	4,71	6,12	2,19
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	2,28	4,89	0,00	3,23	0,62
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	2,03	4,94	0,00	4,00	1,09
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	4	6	0,25	1,42	0,33	0,82	-0,68
	22	SD 81	SGP 184	R	H	2	3	7,02	1,59	5,06	0,83	1,20
	23	SD 81	SGP 17	R	H	6	-	3,26	1,53	-	-	-
	24	SD 81	SGP 9	R	H	7	11	3,64	2,32	4,17	3,04	0,19
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	5	6	5,85	0,00	0,96	0,00	4,89
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	4	5	2,27	0,86	3,33	3,62	1,70
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	4	-	2,08	0,61	-	-	-
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	2	12	4,52	0,00	3,75	0,69	1,46

Tabelle 17: Ileum Schleimhaut – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	2,38	6,03	1,54	6,91	1,72
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	7,24	6,83	3,87	5,40	1,94
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	2,79	5,65	0,88	4,93	1,19
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	3,58	6,17	0,57	5,46	2,30
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	6	6	1,64	1,73	0,50	1,36	0,77
	22	SD 81	SGP 184	R	H	2	3	7,11	1,61	5,47	0,33	0,36
	23	SD 81	SGP 17	R	H	6	-	4,39	1,82	-	-	-
	24	SD 81	SGP 9	R	H	8	11	4,35	1,88	3,71	3,84	2,60
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	6	6	6,39	0,00	1,13	0,00	5,26
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	6	6	5,07	1,70	4,82	4,01	2,56
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	6	-	2,98	0,46	-	-	-
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	6	12	3,86	0,65	3,13	1,27	1,35

Tabelle 18: Zäkum Inhalt – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	1,24	3,95	1,53	4,30	0,06
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	6,73	5,89	4,69	4,44	0,59
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	2,83	4,19	0,98	3,35	1,03
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	0,25	4,75	0,00	3,44	-1,06
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	6	6	1,10	1,75	2,76	2,17	-1,24
	22	SD 81	SGP 184	R	H	2	3	6,60	1,50	8,20	2,98	-0,12
	23	SD 81	SGP 17	R	H	6	-	2,59	1,05	-	-	-
	24	SD 81	SGP 9	R	H	8	10	4,02	3,22	7,15	4,15	-2,20
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	6	6	5,77	0,00	4,32	0,00	1,45
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	6	6	1,38	0,00	7,92	4,06	-2,48
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	6	-	0,99	0,87	-	-	-
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	6	12	2,47	0,00	6,26	2,24	-1,55

Tabelle 19: Zäkum Schleimhaut – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	2,12	5,63	1,76	5,01	-0,26
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	7,00	6,07	4,51	6,71	3,13
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	2,82	5,14	1,17	3,18	-0,31
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	2,66	5,58	0,71	4,63	1,00
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	6	6	1,42	2,42	2,02	1,95	-1,07
	22	SD 81	SGP 184	R	H	2	3	7,30	1,63	6,71	0,99	-0,05
	23	SD 81	SGP 17	R	H	6	-	3,67	1,14	-	-	-
	24	SD 81	SGP 9	R	H	8	11	4,37	2,33	6,02	4,64	0,66
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	6	6	6,61	0,00	4,68	0,00	1,93
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	6	6	5,19	2,88	6,89	4,76	0,18
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	6	-	0,99	0,49	-	-	-
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	6	12	4,23	0,86	5,61	2,19	-0,05

Tabelle 20: Lymphknoten Jejunum und Ileum – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
Jejunallnn.												
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	1,49	4,63	1,37	5,75	1,24
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	6,52	6,12	2,29	4,98	3,09
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	2,21	4,96	0,33	3,50	0,42
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	3,42	5,15	0,68	4,28	1,87
Ileumlnn.												
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	1,89	4,53	1,26	3,44	-0,46
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	6,28	6,07	2,44	4,89	2,66
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	2,27	4,81	0,17	3,42	0,71
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	3,47	5,54	1,01	4,48	1,40

Tabelle 21: Leber – Mittel der logarithmierten Keimkonzentration je g Probe der Versuchsreihen über alle Untersuchungstage und das daraus resultierende Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		n erfaßter Proben		\bar{x} der logarithmierten Keimkonzentration				$\lg Q_{a/b}$
		Stamm A	Stamm B	a	b	a	b	Tierart a		Tierart b		
								C_{aA}	C_{aB}	C_{bA}	C_{bB}	
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	13	SD 81	SCS 807	R	S	4	3	3,06	2,63	0,77	2,19	1,85
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	6	6	0,50	0,90	0,00	0,77	0,37
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	6	6	0,50	1,29	0,00	1,18	0,39
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	6	6	0,50	0,68	0,17	1,11	0,76
	22	SD 81	SGP 184	R	H	2	3	3,69	1,64	2,06	0,00	-0,01
	23	SD 81	SGP 17	R	H	6	6	2,15	0,94	2,84	5,76	4,13
	24	SD 81	SGP 9	R	H	6	15	1,49	0,00	1,59	3,09	2,99
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	6	6	2,12	0,00	1,52	0,00	0,60
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	6	6	0,25	0,00	1,96	2,99	1,28
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	6	6	0,17	0,00	5,53	6,20	1,15
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	6	16	0,46	0,00	1,23	0,80	0,03

Tabelle 22: Gesamtübersicht der Keimzahlverhältnisse $\lg Q_{a/b}$ der Tabellen 14-21

V-Reihe	V-Nr.	Stammkombination		Tierart		Keimzahlverhältnis $\lg Q_{a/b}$								
		Stamm A	Stamm B	a	b	Jej.I	Jej.SH	Ile.I	Ile.SH	Zä.I	Zä.SH	LnnJej.	LnnIle.	Leber
I	11 + 12	SD 643	SCS 807	R	S	2,65	0,99	1,21	1,72	0,06	-0,26	1,24	-0,46	0,00
	13	SD 81	SCS 807	R	S	2,59	3,73	2,19	1,94	0,59	3,13	3,09	2,66	1,85
	14 + 15	SD 18	SCS 117	R	S	0,35	1,27	0,62	1,19	1,03	-0,31	0,42	0,71	0,37
	16 + 17	SD 23	SCS 807	R	S	-0,48	0,52	1,09	2,30	-1,06	1,00	1,87	1,40	0,39
II	21	SD 23	SGP 2017	R	H	-0,66	-0,17	-0,68	0,77	-1,24	-1,07			0,76
	22	SD 81	SGP 184	R	H	1,78	1,37	1,20	0,36	-0,12	-0,05			-0,01
	23	SD 81	SGP 17	R	H	-	-	-	-	-	-			4,13
	24	SD 81	SGP 9	R	H	-	-	0,19	2,60	-2,20	0,66			2,99
III	31 + 32	SCS 807	SGP 184	S	H	-4,90	6,91	4,89	5,26	1,45	1,93			0,60
	33	SCS 188	SGP 17	S	H	0,31	2,05	1,70	2,56	-2,48	0,18			1,28
	34	SCS 107	SGP 17	S	H	-	-	-	-	-	-			1,15
	35	SCS 107	SGP 5	S	H	-	-	1,46	1,35	-1,55	-0,05			0,03
Summe der \lg der Keimzahlverhältnisse >0 / <0						5/3	7/1	9/1	10/0	4/6	5/5	4/0	3/1	10/1

4.2. Vergleich des Probenaufschlusses durch Stomacher 80[®]/Ultra-Turrax[®]

Zur Überprüfung der Probenaufarbeitungsqualität durch Stomacher 80[®] (Seward Medical Limited, England) und Ultra-Turrax[®] (Jahnke u. Kunkel AG, Deutschland) wurden 150 Proben geteilt, parallel von beiden Systemen homogenisiert und der daraus resultierende Aufschlußgrad mittels Plattenzählverfahren überprüft. Jede Probe enthielt maximal 2 *Salmonella*-Serovaren. Insgesamt ergaben sich 298 auswertbare paarige Ergebnisse nach Stomacher 80[®]/Ultra-Turrax[®]-Aufarbeitung. Die Datenaufbereitung erfolgte wie unter 3.2.2. beschrieben.

Tabelle 23 gibt eine Übersicht der in diese Untersuchung eingeflossenen und von verschiedenen Tierarten bzw. Altersgruppen stammenden Organproben, welche einer parallelen Aufarbeitung zugeführt wurden.

Tab. 23: Übersicht der parallel von Stomacher 80[®] und Ultra-Turrax[®] aufgearbeiteten, von verschiedenen Tierarten und Altersgruppen stammenden Gewebeproben

Tierart	n der Organproben					
	SH-J	SH-I	SH-Z	Lnn.-J	Lnn.-I	Le
Huhn (1 doc)		5	5			13
Huhn (7 doc)		14	14			14
Rind	8	8	8	8	8	8
Schwein	6	6	6	6	6	6
Σ	14	33	33	14	14	41

SH - Schleimhaut J - Jejunum I - Ileum Z - Zäkum Lnn. – Lymphknoten Le - Leber

Die von beiden Aufarbeitungsmethoden stammenden Ergebnisse wurden paarweise miteinander verglichen. Dazu wurden 3 Vergleiche mit unterschiedlichen Randbedingungen durchgeführt.

Paarvergleich I: Für einen paarweisen Vergleich beider Aufarbeitungsmethoden wurden zunächst nur solche Aufarbeitungsergebnisse berücksichtigt, bei denen sowohl die Stomacher 80[®]- als auch die Ultra-Turrax[®]-Aufarbeitung zählbare Keimzahlen/g Gewebe

größer 10 KbE zeigten, d.h. die Ergebnisse der Peptonwasseranreicherung wurden hierbei nicht berücksichtigt. In diesen ersten quantitativen Vergleich konnten 129 Wertepaare einbezogen werden.

Paarvergleich II: Anschließend erfolgte ein weiterer quantitativer Vergleich von Stomacher 80[®] und Ultra-Turrax[®] unter zusätzlicher Einbeziehung aller Werte, bei denen eine der Aufarbeitungsmethoden Keimzahlen/g Gewebe größer 10 KbE erzielte. In diesen Vergleich sind die Ergebnisse der Peptonwasseranreicherung nur mittelbar eingeflossen, weil in 32 Fällen auch definierte *Salmonella*-Gehalte in der Größenordnung 10 KbE/g oder 1 KbE/g berücksichtigt wurden (siehe auch Erläuterung unter 3.2.2.). Dadurch konnten insgesamt 162 Wertepaare einbezogen werden.

Paarvergleich III: Für den letzten paarweisen Vergleich wurden auch die Ergebnisse der Peptonwasseranreicherung (10 KbE/g bzw. 1 KbE/g) berücksichtigt - vorausgesetzt mindestens eine Serovar der Infektionssuspension konnte in der Anreicherung (10 KbE/g) nachgewiesen werden. Dieser semiquantitative Vergleich umfaßte insgesamt 183 Wertepaare.

Die Ergebnisse der Paarvergleiche I-III zeigt **Tabelle 24**.

Tab. 24: Verteilung der Wertepaare, die nach Stomacher 80[®]- bzw. nach Ultra-Turrax[®]-Aufarbeitung höhere Keimzahlen je g Gewebe zeigten, und deren prozentualen Anteile (100 % = n des betreffenden Paarvergleiches)

Paar- Vergleich	n (Wertepaare)	STO > UT		UT > STO		STO = UT		Signifikanz
		n	%	n	%	n	%	
I	129	84	65,11	42	32,56	3	2,33	p < 0,001
II	162	101	62,35	58	35,80	3	1,85	p < 0,001
III	183	102	55,74	65	35,52	16	8,89	p < 0,01

Die paarweisen Vergleiche der logarithmierten Keimzahlen/g Gewebe ergaben die oben aufgeführten Unterschiede. Demnach führte die Aufarbeitung durch Stomacher 80[®] in ca. 55-65 % aller untersuchten Paarvergleiche zu höheren Keimzahlen. Die Unterschiede in den paarweisen Aufarbeitungsergebnissen ließen sich statistisch sichern. Dazu wurde der Wilcoxon-Test für paarweise Zuordnung herangezogen (Paarvergleich I, p=0,00023; Paarvergleich II, p=0,0009; Paarvergleich III, p=0,0053). Der Aufschluß der geprüften Organproben erfolgte demnach durch den Stomacher 80[®] besser als durch den Ultra-

Turrax[®]. Die Korrelationsanalyse erbrachte für Paarvergleich I einen Korrelationskoeffizienten von $r = +0,89$ bei $n = 129$ und $p < 0,001$.

Zu Übersichtszwecken wurden alle Wertepaare des Paarvergleiches I nach Organproben geordnet und daraus einige statistische Kennzahlen (Mittelwert, Standardfehler) sowie die Differenzen der Mittelwerte von Ultra-Turrax[®] und Stomacher 80[®] dargestellt. Diese Daten zeigt **Tabelle 25**.

Tab. 25: Übersicht der Mittelwerte und Standardfehler von verschiedenen Organproben nach Stomacher 80[®]- und Ultra-Turrax[®]-Aufarbeitung sowie die Differenzen der mit STO und UT ermittelten Werte. Ergebnisse des Paarvergleiches I nach Organproben geordnet.

Organprobe	n (Wertepaare)	STO		UT		STO - UT	
		\bar{x}	$s \bar{x}$	\bar{x}	$s \bar{x}$	\bar{x}	$s \bar{x}$
SH-Zäkum	41	4,86	0,37	4,67	0,23	0,19	0,12
SH-Ileum	35	4,28	0,24	4,03	0,24	0,25	0,12
Leber	18	3,88	0,44	3,89	0,42	-0,01	0,15
Ln.-Ileum	15	3,57	0,36	3,65	0,40	-0,08	0,22
Ln.-Jejunum	11	3,97	0,48	3,94	0,43	0,04	0,26
SH-Jejunum	9	4,98	0,61	4,81	0,62	0,17	0,33

Für den Vergleich der einzelnen Gewebearten erzielte der Stomacher 80[®] mit Ausnahme von Leber- und Lymphknotengewebe des Ileums beim quantitativen Erregernachweis je g Gewebe im Mittel um 0,03 – 0,25 Ig-Stufen höhere Werte als der Ultra-Turrax[®]. Für Leber- und Lymphknotengewebe (Ileum) erreichte der Ultra-Turrax[®] im Mittel zwischen 0,01 – 0,08 Ig-Stufen höhere Werte als der Stomacher.

Tab. 26: Verteilung der Wertepaare aus Paarvergleich I (n=129), die nach Stomacher 80[®] bzw. nach Ultra-Turrax[®]-Aufarbeitung höhere Keimzahlen/g Gewebe zeigten und deren prozentuale Verteilung (100 % = n der jeweiligen Organprobenpaare)

Organprobe	n (Wertepaare)	STO		UT		p
		n	%	n	%	
SH-Zäkum	41*	27	65,85	12	29,27	0,025
SH-Ileum	35	25	71,43	10	28,57	0,018
Leber	18	12	66,67	6	33,30	0,239
Ln.-Ileum	15	9	60,00	6	40,00	0,606
Ln.-Jejunum	11*	6	54,55	4	36,36	0,752
SH-Jejunum	9	5	55,56	4	44,44	0,752

* - Der Logarithmus der Keimzahl/g Probe ergab in einigen Fällen denselben Wert. Deshalb konnten diese Wertepaare in den Vergleich, welches Aufarbeitungssystem höhere Keimzahlen erzielte, nicht mit einbezogen werden. In 2 Fällen traf dies für SH-Zäkum und in 1 Fall für Ln.-Jejunum zu.

Die in **Tabelle 26** als p ausgewiesenen Überschreitungswahrscheinlichkeiten wurden auf Basis des paarweisen Vergleichs der nach Stomacher 80[®]- und Ultra-Turrax[®]-Aufarbeitung erzielten Ergebnisse nach Wilcoxon ermittelt. Demzufolge konnte die Überlegenheit in der Aufarbeitungsqualität der Schleimhautproben von Ileu und Zäkum statistisch gesichert werden ($p < 0,05$).

4.3. In vitro-Wachstumsuntersuchungen

Da der Terminus Generationszeit ausschließlich für die Verdopplung von Keimzahlen in der logarithmischen Wachstumsphase vergeben ist, war es notwendig, den Begriff **Keimverdopplungszeit (KVZ)** einzuführen. Er beschreibt immer denjenigen Zeitumfang (in min.), den die untersuchten *Salmonella*-Stämme unter aeroben in vitro-Bedingungen zur Verdopplung ihrer Keimzahl benötigten. Dieser Begriff schließt somit den Zeitraum vor der logarithmischen Wachstumsphase ebenso ein wie den Übergang zur stationären Wachstumsphase.

4.3.1. Einfluß der Inkubationstemperatur auf die Keimzahlentwicklung

Besonderes Interesse bestand an der Frage, ob unterschiedliche Inkubationstemperaturen (37 °C bzw. 42 °C) als Modell verschiedener Körperkerntemperaturen Einfluß auf das Keimwachstum von *Salmonella*-Stämmen nehmen?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden 13 *Salmonella*-Stämme der Serovaren SCS (Stamm 107, 117, 188, 807), SD (Stamm 23, 81, 8888) und SGP (Stamm 5, 9, 17, 184, 1854, 2017) jeweils bei 37 °C und bei 42 °C inkubiert.

In den **Tabellen 27** (SD), **28** (SCS) und **29** (SGP) sind Mittelwerte und die im Rahmen der Varianzanalyse (2-faktoriell) berechneten Standardfehler der bei 37 °C bzw. 42 °C ermittelten mittleren KVZ-Werte der isoliert inkubierten Stämme (Einzelkultur) aufgeführt. Auf eine Darstellung der KVZ nach mehr als 12 stündiger Inkubation wurde verzichtet, da in diesem Bereich oft kein Wachstum oder sogar ein Abfall der Lebendkeimzahl zu beobachten war.

Bei gemeinsamer Betrachtung aller 13 sowohl bei 37 °C als auch bei 42 °C inkubierter Stämme zeigt sich innerhalb der ersten 4 Stunden bei 8 von 13 untersuchten Stämmen (61,54 %) im Bereich von 37 °C ein schnelleres Wachstum als bei 42 °C Inkubationstemperatur. Da das Wachstum des Stammes SD 23 bei der Inkubationstemperatur von 37 °C nur über 6 Stunden verfolgt wurde, waren in den darauffolgenden Untersuchungsabschnitten nur noch 12 Stämme auswertbar. Dabei zeigte sich, daß im Zeitraum 4-7 h nach Inkubationsbeginn bei 8 von 12 Stämmen (66,67 %) und im Zeitraum 7-10 h und 10-12 h nach Inkubationsbeginn bei jeweils 7 von 12 Stämmen (58,33 %) bei 42 °C Inkubationstemperatur ein schnelleres Wachstum zu verzeichnen war.

Betrachtet man die Serovarverteilung bei den beobachteten KVZ-Werten zeigt sich, daß die inkubationsabschnittsbedingten Unterschiede in den KVZ-Werten bei 37 °C und 42 °C Inkubationstemperatur in allen Serovaren zu finden sind.

Bei der Serovar SCS wachsen über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg je 8 von 16 (50,00 %) untersuchten Stämmen in unterschiedlicher Reihenfolge bei 37 °C bzw. 42 °C Inkubationstemperatur langsamer. Stämme der Serovar SD wachsen über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg in 4 von 9 Fällen (44,44 %) bei 37 °C und in 5 von 9 Fällen (55,56 %) bei 42 °C langsamer. Auch hier ändert sich die Reihenfolge der langsamer wachsenden Stämme zwischen den Untersuchungszeitpunkten. 15 von 24 SGP-

Stämmen (62,50 %) wachsen bei 37 °C und nur noch 9 von 24 SGP-Stämmen (37,50 %) bei 42 °C langsamer. Auch hier wechselt die Reihenfolge der langsamer wachsenden Stämme zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Somit ist für keine der untersuchten Serovaren ein Temperatureinfluß auf das Wachstumsverhalten der Einzelkulturen erkennbar. Ein solcher Einfluß wäre für Stämme der Serovar SGP am ehesten zu vermuten (schnelleres Wachstum bei 42 °C) gewesen, bestätigte sich jedoch an Hand des vorliegenden Materials nicht.

Die in den **Tabellen 27, 28 und 29** angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit von Stämmen der verschiedenen Serovaren innerhalb eines Temperaturbereiches (37 °C oder 42 °C). Innerhalb der Serovaren SD und SGP konnten solche Unterschiede zwischen den geprüften Stämmen vereinzelt gesichert werden ($p < 0,05$).

Tab. 27: Mittelwerte und Standardfehler der KVZ (min.) verschiedener als Einzelkultur bei 37 + 42 °C inkubierter Stämme der Serovar SD

Temp.	Serovar	Stamm	0-4 h			4-7 h			7-10 h			10-12 h		
			n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
37 °C	SD	23	4	38,34	2,82	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		81	8	36,96	1,99	8	28,67	1,37	8	200,09	35,33	8	1.513,16	454,89
		8888	2	35,88	3,99	2	27,51	2,75	2	191,60	70,67	2	541,85	909,79
Signifikanz*				< 0,0001			< 0,0001			0,2275			0,3481	

Temp.	Serovar	Stamm	0-4 h			4-7 h			7-10 h			10-12 h		
			n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
42 °C	SD	23	2	34,52	1,17	2	29,94	0,69	2	149,17	17,72	2	662,27	53,10
		81	3	36,06	0,95	3	27,30	0,56	3	221,24	14,46	3	642,20	43,35
		8888	1	36,31	1,65	1	28,52	0,97	1	270,93	25,05	1	1806,18	75,09
Signifikanz*				0,5886			0,1275			0,0536			0,018	

* Wahrscheinlichkeit, mit der die beobachtete oder eine noch größere Differenz zwischen den Gruppen beim Gelten der Nullhypothese zu erwarten ist

Tab. 28: Mittelwerte und Standardfehler der KVZ (min.) verschiedener als Einzelkultur bei 37 + 42 °C inkubierter Stämme der Serovar SCS

Temp.	Serovar	Stamm	0-4 h			4-7 h			7-10 h			10-12 h		
			n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
37 °C	SCS	107	4	39,08	2,47	4	27,99	2,64	4	103,00	64,02	3	651,32	322,45
		117	4	44,41	2,47	4	38,25	2,64	4	188,32	64,02	4	678,95	356,76
		188	2	40,04	3,49	2	25,99	3,73	2	111,15	90,54	2	1.505,15	504,54
		807	6	40,59	2,02	3	34,87	3,05	3	162,39	73,93	2	215,47	394,92
Signifikanz*				0,4816			0,0528			0,7828			0,2212	

Temp.	Serovar	Stamm	0-4 h			4-7 h			7-10 h			10-12 h		
			n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
42 °C	SCS	107	2	37,66	1,69	2	31,45	2,72	2	160,26	197,69	2	321,10	832,59
		117	1	45,15	2,39	1	41,05	3,84	1	51,12	279,57	1	277,87	1.177,46
		188	1	42,00	2,39	1	25,93	3,84	2	517,62	197,69	2	2006,87	832,59
		807	3	39,61	1,38	3	31,64	2,22	3	81,26	161,41	3	702,40	679,81
Signifikanz*				0,2417			0,2180			0,4318			0,5264	

* von Tabellen 28 und 29 siehe Fußnote Tabelle 27

Tab. 29: Mittelwerte und Standardfehler der KVZ (min.) verschiedener als Einzelkultur bei 37 + 42 °C inkubierter Stämme der Serovar SGP

Temp.	Serovar	Stamm	0-4 h			4-7 h			7-10 h			10-12 h		
			n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
37 °C	SGP	5	6	66,47	4,28	6	43,99	6,08	6	46,12	8,80	6	222,99	134,25
		9	2	40,30	7,42	2	30,90	10,53	2	84,50	15,25	2	458,71	232,53
		17	4	54,48	5,25	4	28,70	7,44	4	58,20	10,78	4	548,30	164,42
		184	4	53,57	5,25	4	36,38	7,44	4	83,68	10,78	4	948,24	164,42
		1854	2	72,61	7,42	2	34,95	10,53	2	69,80	15,25	2	364,88	232,53
		2017	3	60,44	6,06	1	31,14	14,89	1	44,41	21,57	1	157,06	328,85
Signifikanz*				0,0488		0,6953		0,1311		0,0738				

Temp.	Serovar	Stamm	0-4 h			4-7 h			7-10 h			10-12 h		
			n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
42 °C	SGP	5	3	84,81	7,59	3	34,37	0,60	3	43,30	3,30	3	184,93	71,10
		9	1	49,83	13,15	1	28,52	1,05	1	67,73	5,71	1	516,05	123,16
		17	4	59,98	6,58	4	30,07	0,52	4	54,44	2,86	4	399,17	61,58
		184	2	52,81	9,30	2	32,78	0,74	2	57,34	4,04	2	381,30	87,08
		1854	2	73,34	9,30	2	31,08	0,74	2	46,48	4,04	2	319,55	87,08
		2017	2	63,77	9,30	2	32,58	0,74	2	47,74	4,04	2	203,20	87,08
Signifikanz*				0,1491		0,0046		0,0417		0,1801				

4.3.2. Untersuchungen zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Stämmen verschiedener Serovaren in der Mischkultur

Zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen den *Salmonella*-Stämmen wurde jeweils parallel das Wachstum von 2 Stämmen bei isolierter und gemeinsamer (Mischkultur) Kultivierung verglichen. Ermittelt wurden die Keimzahlen für jeden der beiden Stämme bzw. deren KVZ-Werte in den Einzelkulturen und in der Mischkultur.

In den Abbildungen 1-6 sind die in den Einzel- und Mischkulturen ermittelten Keimzahlen, getrennt nach Serovarenkombinationen, graphisch dargestellt. Die Darstellung der bei 37 °C und bei 42 °C ermittelten Keimzahlen wurde zusammengefaßt, da die in den Vergleich einbezogenen Kulturen jeweils beide bei 37 °C oder beide bei 42 °C inkubiert wurden und, wie unter 4.3.1. beschrieben, kein Temperatureinfluß festgestellt werden konnte.

Da in der graphischen Aufarbeitung vorrangig die zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelten Keimzahlen und weniger die Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeit (als Funktion des Graphenanstieges) interessierten, wurde auf eine maßstabgerechte Darstellung der Zeitachse verzichtet. Bei einer Interpretation der Wachstumsgeschwindigkeit müssen daher die unterschiedlich großen Zeitintervalle, die in den Abbildungen 1-6 jedoch gleich groß dargestellt sind, berücksichtigt werden.

Abb. 1: Keimzahlentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SCS als Einzelkultur (EK) bei 37 und 42°C

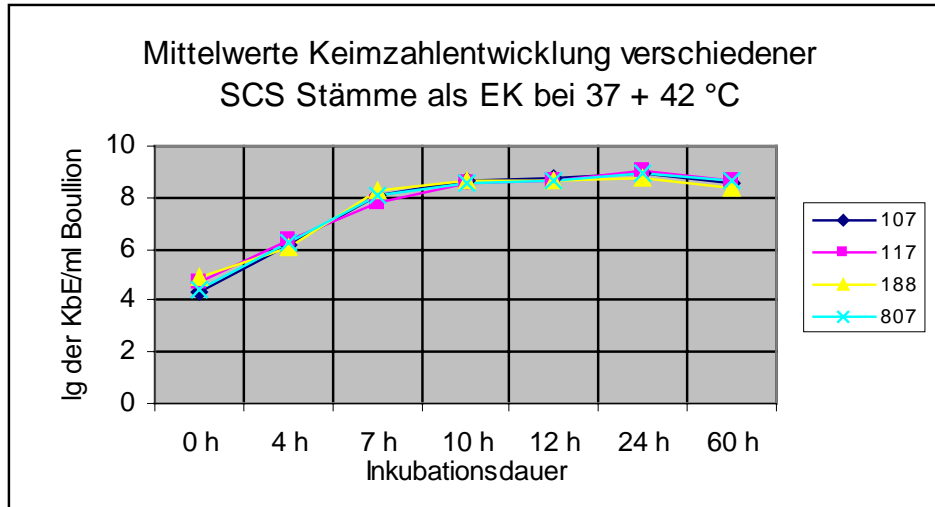
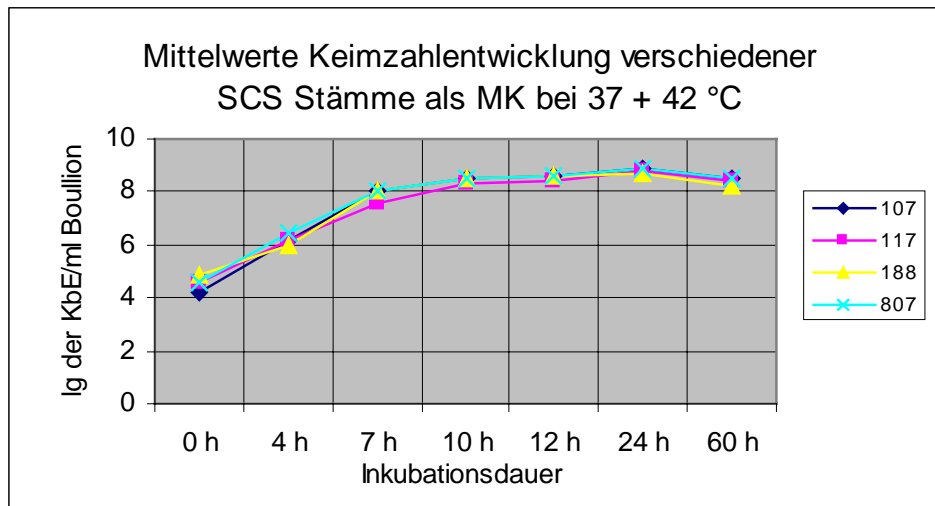


Abb. 2: Keimzahlentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SCS als Mischkultur (MK) bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SD und SGP bei 37 und 42°C



Die Übersichtsabbildungen (**Abb. 1-2**) zeigen eine gute Übereinstimmung des Wachstumsverhaltens von Stämmen der Serovar SCS sowohl als EK als auch als MK bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SD und SGP.

Abb. 3: Keimzahlentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SD als Einzelkultur (EK) bei 37 und 42°C

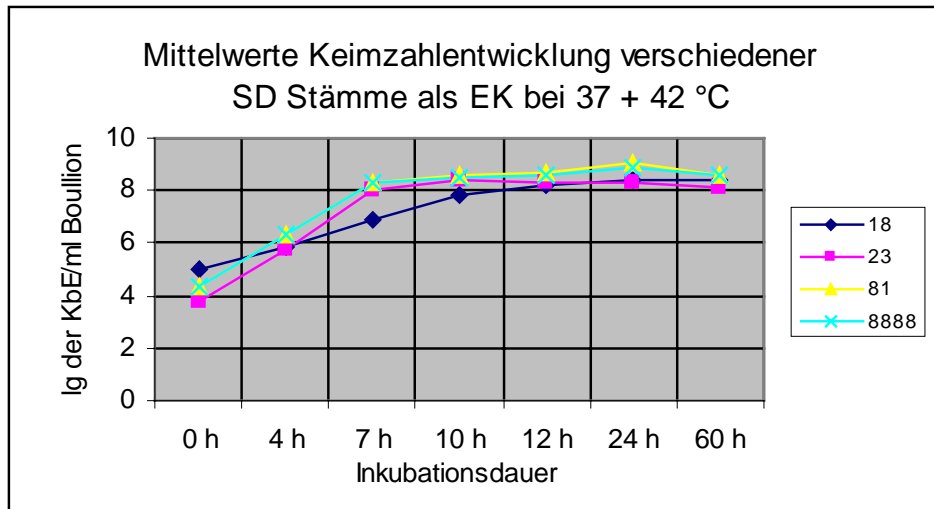
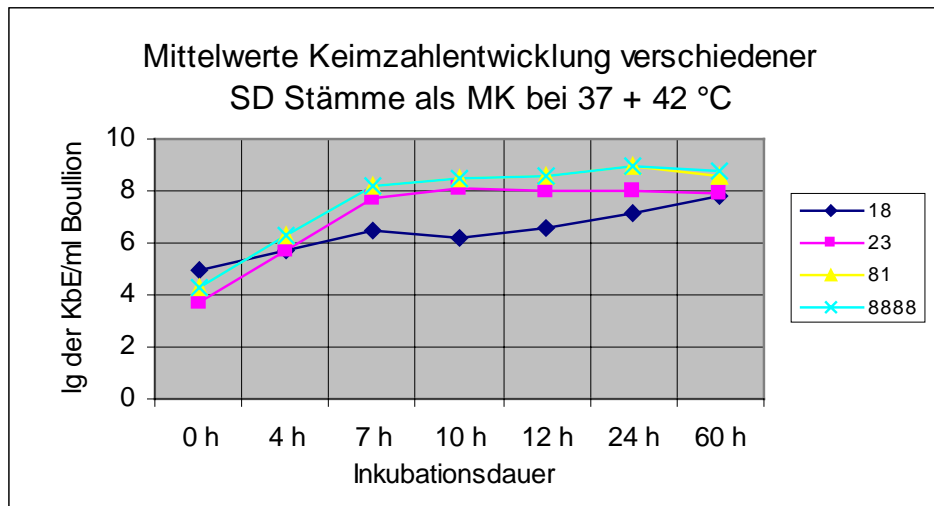


Abb. 4: Keimzahlentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SD als Mischkultur (MK) bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SCS und SGP bei 37 und 42°C



Die Übersichtsabbildungen (**Abb. 3-4**) zeigen erneut eine weitgehend gute Übereinstimmung des Wachstumsverhaltens von Stämmen der Serovar SD sowohl als EK als auch als MK bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SCS und SGP. Es ist aber auffällig, daß die Wachstumskurven nicht im gleichen Maße deckungsgleich wie in den **Abb. 1** und **2** sind.

Abb. 5: Keimzahlentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SGP als Einzelkultur (EK) bei 37 und 42°C

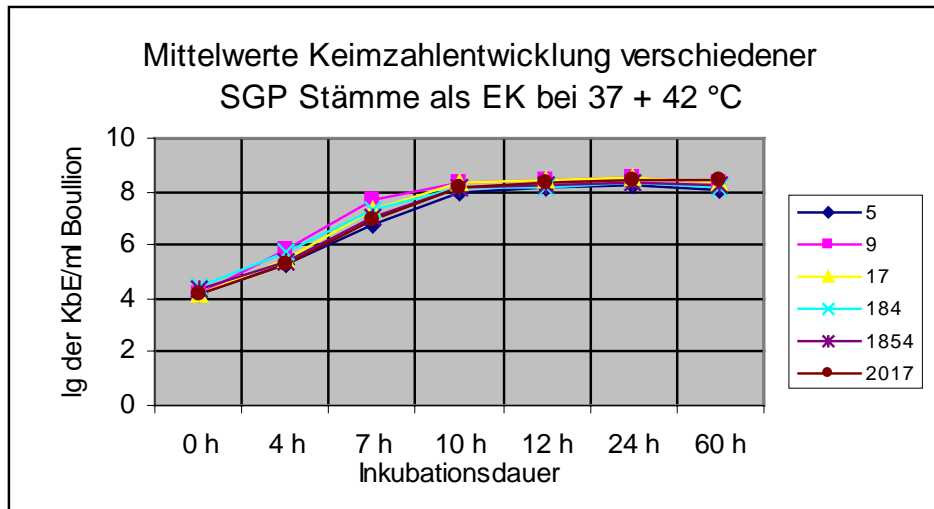
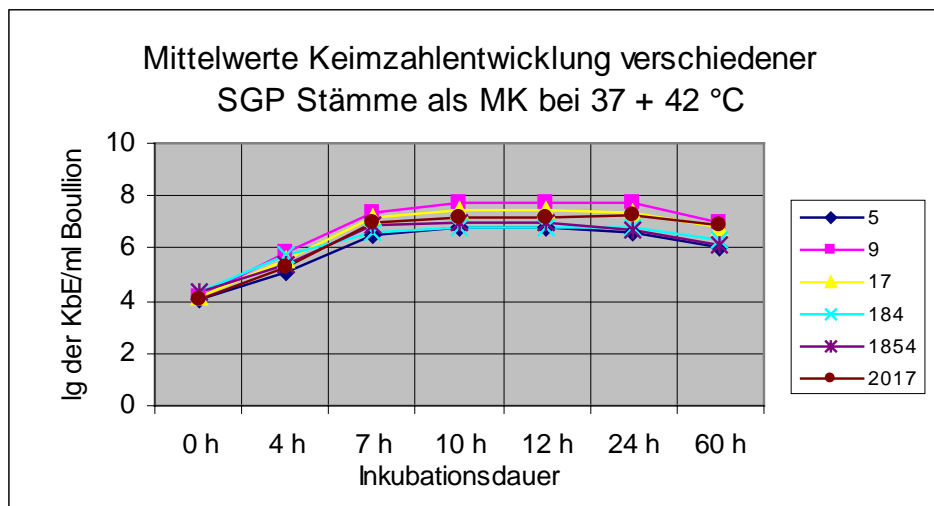


Abb. 6: Keimzahlentwicklung verschiedener Stämme der Serovar SGP als Mischkultur (MK) bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovaren SCS und SGP bei 37 und 42°C



Bei Betrachtung der Abbildungen 5 und 6 fällt eine besonders starke Abweichung der Keimzahlentwicklung zwischen Stämmen der Serovar SGP als EK und MK auf. Offensichtlich gab es bei der gemeinsamen Inkubation von Stämmen der Serovar SGP mit Stämmen der Serovaren SCS und SD Wechselwirkungen, die zu einem verzögerten oder eingeschränkten Wachstum von *S.-Gallinarum/Pullorum*-Stämmen führten.

Zur weiteren Analyse, besonders der in den **Abb. 3-6** hervorgetretenen Unterschiede, wurden die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardfehler ($s_{\bar{x}}$) der logarithmierten Keimzahlen in den parallel inkubierten Einzel- und Mischkulturen herangezogen. Um die Wachstumsunterschiede zu quantifizieren, wurden die Mittelwerte der logarithmierten Keimzahlen für die in der Mischkultur gewachsenen Stämme einer Serovar und für die gleichen in Einzelkultur gewachsenen Stämme berechnet, um anschließend die Differenz zwischen beiden Mittelwerte zu bilden. (**Tabelle 30-32**). Besteht keinerlei Wachstumsbeeinflussung durch Stämme des Partnerserovars, müßten die Differenzen bei Null liegen. Dies ist aber nur in der Anfangsphase der gemeinsamen Inkubation (bis ca. 4 h nach Inkubationsbeginn) der Fall.

Betrachtet man **Tabelle 30 (SCS x SD)**, zeigt sich bei Inkubation der Stämme der Serovar SCS nach 10 Stunden eine positive Differenz zwischen den Einzelkulturen und den im Gemisch mit Stämmen der Serovar SD gewachsenen Keimen von 0,20 Ig-Stufen. Dies weist darauf hin, daß ein etwa gleichbleibendes Minderwachstum der SCS-Stämme, verursacht durch Stämme der Serovar SD im Zeitraum 7-24 h (60 h), stattfand. Eine noch eingeschränktere Wachstumsentwicklung zeigten die Stämme der Serovar SD. Diese werden offenbar durch die Mischinkubation mit Stämmen der Serovar SCS, beginnend ab 7 h, stärker gehemmt als im umgekehrten Fall. Zehn Stunden nach Inkubationsbeginn lagen die Stämme der Serovar SD in der Mischkultur im Mittel 1 Ig-Stufe hinter den unter identischen Bedingungen inkubierten Einzelkulturen zurück, das heißt, die Einzelkultur hatte zu diesem Zeitpunkt 10 mal mehr Keime/ml Nährbouillon hervorgebracht als die Mischkultur.

Ein noch klareres Bild zeigt **Tabelle 31 (SCS x SGP)**. Während die Stämme der Serovar SCS in der Mischkultur im Zeitraum 7-60 h nach Inkubationsbeginn nur um 0,02-0,09 Ig-Stufen hinter den Vergleichswerten der Einzelkultur zurückblieben, vergrößerte sich die Differenz von Einzel- und Mischkultur von Stämmen der Serovar SGP auf 1,2 Ig-Stufen nach 12 h und 1,8 Ig-Stufen nach 60 h.

Dies macht deutlich, daß Stämme der Serovar SCS in Mischinkubation durch die untersuchten Stämme der Serovar SGP nicht oder maximal nur geringfügig in ihrer Wachstumsgeschwindigkeit beeinflußt werden. Im umgekehrten Fall hingegen blieben die Stämme der Serovar SGP aufgrund von Wechselwirkungen mit Stämmen der Serovar SCS um bis zu 1,8 Ig-Stufen oder dem 80fachen hinter den Keimzahlen der zugehörigen Einzelkulturen zurück.

Ein nahezu deckungsgleiches Bild ergibt sich bei Betrachtung der **Tabelle 32 (SD x SGP)**. Stämme der Serovar SD werden durch Stämme der Serovar SGP nicht oder nur geringfügig in ihrem Wachstumsverhalten beeinträchtigt (Differenz der logarithmierten Keimzahlen 0,03-0,08 4-60 h nach Inkubationsbeginn), während im umgekehrten Fall die Stämme der Serovar SGP, beginnend ab 7 h nach Inkubationsbeginn, zunehmend hinter den Vergleichsstämmen der Einzelkultur zurückbleiben (0,20 – 1,66 lg-Stufen).

Tab. 30: Arithmetische Mittelwerte und Standardfehler der logarithmierten Keimkonzentrationen für die in Einzelkulturen (EK) und in Mischkultur (MK) gewachsenen Stämme der Serovaren SD und SCS

	0 h			4 h			7 h			10 h			12 h			24 h			60 h		
	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
SCS EK parallel zu SD	6	4,77	0,24	6	6,56	0,26	4	8,36	0,09	4	8,70	0,06	6	8,77	0,01	6	9,02	0,03	6	8,94	0,03
SCS MK mit SD	6	4,74	0,24	6	6,59	0,27	4	8,20	0,12	4	8,50	0,15	6	8,54	0,09	6	8,84	0,09	6	8,38	0,19
\bar{x} EK- \bar{x} MK		0,03			-0,03	n.s.*		0,16	n.s.*		0,20	n.s.*		0,23	n.s.*		0,18	n.s.*		0,56	sig**
SD EK parallel zu SCS	6	4,47	0,32	6	5,95	0,29	4	7,61	0,44	4	8,29	0,25	6	8,38	0,13	6	8,61	0,20	6	8,34	0,14
SD MK mit SCS	6	4,42	0,30	6	5,91	0,30	4	7,32	0,50	4	7,30	0,62	6	7,55	0,36	6	7,91	0,31	6	8,07	0,19
\bar{x} EK- \bar{x} MK		0,05			0,04	n.s.*		0,29	n.s.*		0,99	n.s.*		0,83	sig**		0,70	sig**		0,27	n.s.*

*/** Da sich methodisch bedingt (siehe 3.4. auf Seite 55) die Anfangskeimzahlen zwischen Einzel- und Mischkultur geringfügig unterschieden, wurde zum paarweisen Vergleich (Wilcoxon) der Keimzahlen von EK und MK nicht die logarithmierte Keimzahl selbst, sondern die Differenz der Keimzahlen aus EK und MK des jeweiligen Untersuchungszeitpunktes zur Basis t=0 (Inkubationsbeginn) herangezogen. Die mit n.s. gekennzeichneten Zeitabschnitte unterschieden sich demnach beim paarweisen Vergleich der Differenzen von EK und MK zur Basis t=0 nicht signifikant voneinander, während dies bei mit sig** gekennzeichneten Bereichen der Fall war ($p < 0,05$).

Tab. 31: Arithmetische Mittelwerte und Standardfehler der logarithmierten Keimkonzentrationen für die in Einzelkulturen (EK) und in Mischkultur (MK) gewachsenen Stämme der Serovaren SCS und SGP

	0 h			4 h			7 h			10 h			12 h			24 h			60 h		
	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
SCS EK parallel zu SGP	27	4,47	0,11	26	6,20	0,07	26	8,01	0,06	26	8,57	0,03	27	8,66	0,03	26	8,91	0,04	25	8,51	0,07
SCS MK mit SGP	27	4,45	0,11	26	6,20	0,07	26	7,95	0,07	26	8,48	0,03	27	8,58	0,03	27	8,84	0,04	25	8,49	0,08
\bar{x} EK- \bar{x} MK		0,02			0,00	n.s.*		0,06	n.s.*		0,09	n.s.*		0,08	n.s.*		0,07	n.s.*		0,02	n.s.*
SGP EK parallel zu SCS	27	4,28	0,06	27	5,49	0,07	26	7,21	0,07	26	8,22	0,04	27	8,34	0,03	27	8,44	0,03	25	8,32	0,06
SGP MK mit SCS	27	4,24	0,06	27	5,48	0,07	26	6,91	0,08	26	7,13	0,12	27	7,13	0,11	27	7,04	0,12	24	6,52	0,14
\bar{x} EK- \bar{x} MK		0,04			0,01	n.s.*		0,30	sig**		0,91	sig**		1,21	sig**		1,40	sig**		1,80	sig**

*/** siehe Fußnote Tabelle 30

Tab. 32: Arithmetische Mittelwerte und Standardfehler der logarithmierten Keimkonzentrationen für die in Einzelkulturen (EK) und in Mischkultur (MK) gewachsenen Stämme der Serovaren SD und SGP

	0 h			4 h			7 h			10 h			12 h			24 h			60 h		
	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}	n	\bar{x}	s \bar{x}
SD EK parallel zu SGP	19	4,16	0,05	19	6,21	0,04	17	8,21	0,03	17	8,52	0,02	19	8,56	0,04	19	8,90	0,07	19	8,49	0,06
SD MK mit SGP	19	4,12	0,05	19	6,18	0,05	17	8,13	0,05	17	8,46	0,04	19	8,48	0,04	19	8,82	0,09	19	8,46	0,07
\bar{x} EK- \bar{x} MK		0,04			0,03	n.s.*		0,07	n.s.*		0,06	n.s.*		0,08	n.s.*		0,08	n.s.*		0,03	n.s.*
SGP EK parallel zu SD	19	4,16	0,01	19	5,46	0,07	17	7,11	0,10	17	8,15	0,05	19	8,29	0,03	19	8,39	0,03	18	8,27	0,06
SGP MK mit SD	19	4,09	0,03	19	5,40	0,07	16	6,91	0,10	17	7,17	0,14	19	7,21	0,13	19	7,16	0,15	19	6,61	0,21
\bar{x} EK- \bar{x} MK		0,07			0,06	n.s.*		0,20	n.s.*		0,98	sig**		1,07	sig**		1,23	sig**		1,66	sig**

*/** siehe Fußnote Tabelle 30

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse der Infektionsversuche

Die Reisolierung von im Infektionsgemisch verabreichten Salmonellen erbrachte erwartungsgemäß quantitativ und qualitativ unterschiedliche Ergebnisse. Dies war einerseits durch die individuellen Unterschiede der Versuchstiere, andererseits aber auch durch Stammunterschiede bedingt. Aufgrund der Versuchsanordnung, die eine zeit- und dosisgleiche *Salmonella*-Suspensionsgabe an Versuchstiere und den Einsatz von mehreren Stämmen je Serovar vorsah, ließen sich Störeffekte durch tierindividuelle Unterschiede minimieren und Stammunterschiede von Serovarenunterschieden abgrenzen. Diese Vorgehensweise ist für eine Vergleichbarkeit der aus unterschiedlichen Spezies reisolierten Erregerzahlen bei der Bearbeitung von Fragen zur Wirtsadaptation unerlässlich. Eine besonders hohe Nachweisrate bei allen untersuchten Tierarten zeigten Stämme der Serovar SCS, die damit zu recht als besonders invasiv gelten darf (ROOF et al. 1992 a; GRAY et al. 1995). Diese Serovar ist demzufolge nicht nur Abwehrmechanismen der adäquaten Tierart Schwein gegenüber besonders widerstandsfähig, sondern offenbar auch in der Lage, Kalb und Huhn über einen längeren Zeitraum zu besiedeln und klinische Auswirkungen hervorzurufen.

Als anfälligste Tierart gegenüber *Salmonella*-Infektionen mit Stämmen der Serovaren SD, SCS und SGP erwies sich das Kalb. Vergleichend mit der Literatur, die einen besonders häufigen Nachweis der Serovar SD beim Rind benennt (BULLING und PIETZSCH 1968; MURRAY 1987; TOPOLKO et al. 1988), belegen die vorliegenden Untersuchungen eine Empfänglichkeit ebenfalls gegenüber den Serovaren SCS und SGP. Bei 7 d alten Küken konnte analog zu METHNER (1991) gegenüber Eintagsküken ein deutlicher Rückgang im Erregernachweis (Altersresistenz) beobachtet werden. Kälber bilden eine solche Resistenz offenbar nicht in einem so kurzen Zeitraum aus. Ferkel zeigten zahlenmäßig die geringsten *Salmonella*-Nachweise und nur selten klinische Erscheinungen, danach folgten Küken und Kälber. Letztere zeigten i.d.R. hohe Keimzahlen der zur Infektion verwendeten *Salmonella*-Serovaren und eine deutliche Klinik - oftmals über mehrere Tage.

Für Verlaufsuntersuchungen ist ein Haften der Salmonellen im Tierkörper über alle Untersuchungstage wünschenswert. Allerdings muß sorgfältig abgewogen werden, ob dies über höhere Infektionsdosen erreicht werden soll. Diese beinhalten ein zunehmendes Risiko hinsichtlich klinischer Erscheinungen, wodurch unter Umständen die

zufallsbedingte Auswahl von zu untersuchenden Tieren beeinträchtigt wird. Deshalb sollte auch unbedingt eine quantitative Keimzählerfassung durchgeführt werden, um bereits geringgradige Veränderungen erkennen zu können. Die in den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Infektionsdosen führten im allgemeinen zu deutlich quantifizierbaren Infektionsverläufen. Auf die von METHNER (1991) herausgearbeiteten Infektionsdosen bei Küken unterschiedlichen Alters sei an dieser Stelle nochmals besonders hingewiesen.

Ein unterschiedlicher Infektionsverlauf (Dauer und Schwere) ließ sich anhand klinischer Parameter (Körpertemperatur, Atemfrequenz, Durchfall, Allgemeinbefinden etc.) nachweisen. Beim Keimzahlvergleich innerhalb der verschiedenen untersuchten Kompartimente ließ sich mit Hilfe des unter 4.1.2. beschriebenen mathematischen Modells erstmals ein serovarspezifisches Verhalten quantifizieren.

Selbst in den Fällen, in denen nicht von beiden Tierarten Ergebnisse der Keimzahlen vorlagen und deshalb $\lg Q_{a/b}$ (Verhältnis der Keimzahlen adaptierter und nicht adaptierter Serovaren bei gleichzeitig infizierten Tierarten) nicht bestimmt werden konnte, deutet sich diese Serovarspezifität an. Die diesbezüglichen 16 fehlenden Quotienten (vgl. **Tabellen 14-19**) resultieren aus dem Darminhalt- und Schleimhautbereich jeweils zur Hälfte aus der Versuchsreihe II, Rind x Huhn und Versuchsreihe III, Schwein x Huhn. In allen 16 Fällen war das Keimzahlverhältnis bei den vorliegenden Keimzahlen zu Gunsten der adaptierten Serovar verschoben (siehe **Tabellen 14-19**).

Bisher ist die Serovaradaptation aufgrund der Häufigkeit des Erregernachweises und der Häufigkeit klinischer Erscheinungen bei den verschiedenen Spezies definiert (TOPOLKO et al. 1988; SCHWARTZ 1991; BLAHA 1993; SELBITZ 1993), ohne daß Informationen zur Beziehung zwischen diesen Adaptationsphänomenen und den Kolonisations- und Invasionseigenschaften der Serovaren vorlagen. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde deutlich, daß offenbar bereits im Darminhalt eine Verschiebung des Ansiedlungsvermögens zugunsten der adaptierten Serovar zum Tragen kommt. Dies äußert sich durch höhere Keimzahlen der entsprechenden Serovaren (**Tabelle 14 + 16**). Diese Verschiebung prägt sich an den Schleimhäuten (**Tabelle 15 + 17**) und nachfolgenden extraintestinalen Kompartimenten (**Tabelle 20 + 21**) noch deutlicher aus. Werden die in **Tabelle 22** zusammengefaßten Keimzahlverhältnisse $\lg Q_{a/b}$ innerhalb jedes Darmabschnittes gemittelt und mit den zugehörigen ebenfalls gemittelten Keimzahlverhältnissen verglichen, wird deutlich, daß an den Schleimhäuten die als adaptiert geltenden Serovaren 4 - 74 x häufiger nachweisbar waren als im zugehörigen

Inhalt. Betrachtet man alle Ergebnisse des Magen-Darm-Traktes gemeinsam, ergibt sich im Mittel eine 15fach höhere Keimkonzentration der adaptierten Serovaren an den Darmschleimhäuten im Vergleich zum Darminhalt. Diese unterschiedliche Keimkonzentration belegt darüber hinaus die Eignung des methodischen Vorgehens der Probengewinnung, indem an Schleimhautproben eventuell anhaftender Darminhalt vorsichtig mittels sterilem Plastespätel entfernt bzw. anhaftender Inhalt vorsichtig unter fließendem Wasser abgespült wurde.

Analog den Beobachtungen von TURNBULL und SNOEYENBOS (1974), BARROW et al. (1988) sowie METHNER (1991) war auch in den eigenen Untersuchungen eine ansteigende Keimzahl in den kaudalen Darmabschnitten zu beobachten. Die von POPIEL und TURNBULL (1985) und METHNER (1991) beobachtete besondere Keimkonzentration an Schleimhautbereichen mit lymphatischer Funktion und einer möglichen unterschiedlichen Erregeraktivität in den beim Huhn paarig vorliegenden Blinddärmen, läßt bei dieser Tierart die Untersuchung beider Blinddärme unter Verwendung des gesamten Materials angeraten erscheinen. Für Schleimhautbereiche von Rind und Schwein ist demzufolge auch auf die Entnahme aus jeweils gleichen Darmabschnitten zu achten. Wichtig ist dabei, daß die Schleimhaut bis zur Lamina propria abgetragen wird, da sich in den oberen Schichten der Darmschleimhaut die überwiegende Anzahl der anhaftenden bzw. intrazellulär vorliegenden Salmonellen befindet.

Die in der Literaturübersicht angesprochene Bedeutung von Endotoxinen für Erreger-Wirt-Verhältnisse konnte ebenfalls beobachtet werden, obwohl der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit nicht auf diese Problematik ausgerichtet war (Daten unter 4. nicht dargestellt). Von einer begrenzten Anzahl von Versuchstieren wurden Blutplasmaproben ante infectionem und vom 1. bis 6. bzw. 13. Tag post infectionem gewonnen. In diesen Proben konnte teilweise ein typischer Endotoxinämieverlauf mit Anstiegen bis zum 3. bzw. 6. Tag post infectionem beobachtet werden. Für diesbezüglich aussagekräftigere Ergebnisse wird aber ein zeitlich enger gefaßtes Probenraster benötigt. Weitere Ausführungen hierzu sind der Dissertation von FRITSCHE (1998) zu entnehmen.

Zur Modellierung natürlicher Infektionsverläufe ist die orale Infektion der Versuchstiere gut geeignet. Beim Kalb sollte im Falle des Zusatzes von Infektionssuspensionen zur Milchtränke die Temperatur der Tränke 37 °C betragen. Küken lassen sich mittels Kropfinstallation völlig unproblematisch infizieren, bei Ferkeln ist auf eine Applikation der Infektionsdosis im Bereich des Zungengrundes zu achten, um einen umgehenden Schluckreflex auszulösen.

5.2. Diskussion des Probenaufschlusses durch Stomacher 80[®]/Ultra-Turrax[®]

In mikrobiologischen Untersuchungen von Probenmaterial, das zuvor mechanisch aufgeschlossen werden muß, finden beide Verfahren Anwendung (**Ultra-Turrax[®]**: HOHMANN et al. 1978; STEINBACH et al. 1990 und 1992; METHNER 1991; **Stomacher 80[®]**: HORMAECHE et al. 1990; LEUNG und FINLAY 1991; NNALUE 1991; GRAY et al. 1995). Während der Aufschluß beim Ultra-Turrax[®] durch mit hoher Drehzahl rotierende Messer erfolgt, werden beim Stomacher 80[®] die Proben durch wiederholtes Quetschen aufgeschlossen. Ein Vergleich dieser unterschiedlichen mechanischen Aufschlußverfahren fehlte bislang. Da die Probenaufarbeitung durch den Stomacher 80[®] systembedingt effizienter sein kann, bestand Interesse, die Sensitivität beider Verfahren parallel zu überprüfen, da ein Einsatz des zeitsparenderen Stomacher-Verfahrens nur dann sinnvoll ist, wenn die zu untersuchenden Proben mindestens gleich gut wie beim Ultra-Turrax[®] aufgeschlossen werden. Die unter 4.2. aufgeführten Ergebnisse zeigen die Eignung des zeitsparenderen Stomacher 80[®] Verfahrens für den mechanischen Probenaufschluß der untersuchten Organproben. Bei der Betrachtung der Ergebnisse aus allen Untersuchungen zeigte sich, daß diese Aufarbeitungsmethode statistisch gesichert höhere Keimzahlen als die Aufarbeitung mittels Ultra-Turrax[®] erzielte. Zusammenfassend kann daher gesagt werden, daß die Aufarbeitungsmethode mittels Stomacher 80[®] für Proben von Schleimhaut- und Lymphknotengewebe von Rind, Schwein und Huhn bessere Ergebnisse als die Aufarbeitung durch den Ultra-Turrax[®] liefert (**Tabelle 25 + 26**) und somit als Alternativmethode mehr als geeignet ist.

Warum die Aufarbeitungsqualität bei Lebergewebe nicht dem der anderen untersuchten Gewebe entsprach, konnte nicht geklärt werden. Bei Lebergewebe fiel auf, daß 4 der 6 Proben (66,67 %), die nach Ultra-Turrax[®]-Aufarbeitung höhere Keimzahlen ergaben, vom Kalb stammten. Proben, die nach Stomacher-80[®]-Aufarbeitung höhere Keimzahlen aufwiesen, stammten dagegen nur in 1 von 12 Fällen (8,33 %) vom Kalb. Diese Differenz läßt einen Einfluß von unterschiedlich hohen Bindegewebsgehalten auf das Aufarbeitungsergebnis vermuten. Hier kann sicherlich nur eine erneute parallele Untersuchung unter Einbeziehung weiterer bindegewebsreicher Organproben (Lungen-, Eutergewebe etc.) Auskunft geben. Möglicherweise läßt sich dann ein vermuteter, bislang aber nicht bestätigter Zusammenhang von Bindegewebsgehalt und Aufarbeitungsqualität belegen.

5.3. Diskussion der Ergebnisse der in vitro-Wachstumsuntersuchungen

Die Verlaufsuntersuchungen zum in vitro-Wachstum von Salmonellen wurden durchgeführt, um Hinweise auf eine mögliche wechselseitige Beeinflussung der als Bestandteile von Infektionsmischsuspensionen verwendeten *Salmonella*-Stämmen verschiedener Serovaren zu erhalten.

Informationen zu möglichen wechselseitigen Wachstumsbeeinflussungen gibt es sowohl für in vitro- als auch für in vivo-Untersuchungen (BARROW et al. 1987 b; BERCHIERI und BARROW 1990, 1991; MARTIN et al. 1996). Das dabei beobachtete Phänomen führt zu einer Begrenzung, unter Umständen sogar zur vollständigen Verhinderung des Wachstums eines nachträglich verabreichten *Salmonella*-Stammes, ohne daß dieses Verhalten bisher vollständig erklärbar ist. Als sicher gilt, daß dieses Hemmphanomen an das Vorhandensein vitaler Salmonellen gebunden ist und serovarhomolog (zwischen *Salmonella*-Stämmen einer Serovar) stärker ausgeprägt ist als zwischen *Salmonella*-Stämmen verschiedener Serovaren (BARROW et al. 1987 b; BERCHIERI und BARROW 1990). Dies spricht dafür, daß ein Nährstoffmangel für dieses Phänomen nicht oder zumindest nicht vorrangig verantwortlich ist.

Das diesen, in der Literatur beschriebenen, Untersuchungen zugrundeliegende Vorgehen, einen in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen *Salmonella*-Stamm zu einem sich bereits in der stationären Wachstumsphase befindlichen *Salmonella*-Stamm dazuzugeben, wurde für die eigenen Untersuchungen abgewandelt. Ziel war es, Hinweise darüber zu erhalten, ob sich zeit- und dosisgleich verabreichte *Salmonella*-Stämme gegenseitig in ihrer **Wachstumsentwicklung** beeinflussen. Dazu wurde die Wachstumsentwicklung der im Tierversuch als Infektionsgemisch eingesetzten *Salmonella*-Stämme unter in vitro-Bedingungen erfaßt und mit den Keimzahlen der zeitgleich und unter denselben Bedingungen als Einzelkultur inkubierten *Salmonella*-Stämmen verglichen (vgl. **Tabellen 30 – 32**).

Der dazu eingeführte Begriff der Keimverdopplungszeit umfaßt sowohl das Wachstumsverhalten vor als auch nach der logarithmischen Wachstumsphase. Um aber verschiedene Stämme miteinander vergleichen zu können, müssen die Anfangskeimzahlen weitgehend und die Untersuchungszeitpunkte, aufgrund zeitweilig geringer Generationszeiten, auf jeden Fall deckungsgleich sein.

Ein wechselseitiger Einfluß konnte innerhalb der eigenen in vitro-Untersuchungen nicht durch alle Serovaren festgestellt werden. Die Einzel- und auch die als Mischkulturen

inkubierten *Salmonella*-Stämme der Serovaren SCS und SD zeigten weitgehend deckungsgleiche Wachstumskurven (siehe **Abb. 1-4**). Die Differenzen der Keimkonzentration von Einzel- und Mischkultur waren bei gleichzeitiger Inkubation mit Stämmen der Serovar SGP so minimal, daß sie sich statistisch nicht sichern ließen (**Tabelle 31 + 32**). Diese beiden Versuchsreihen zeigen aber auch, daß die Beurteilung der Keimkonzentrationen als Maß für ein Keimwachstum auch nach 60 stündiger Inkubation möglich ist. Die Anzahl vitaler Salmonellen war zwar rückläufig, unterschied sich aber für Stämme der Serovaren SCS und SD bei gemeinsamer Inkubation mit Stämmen der Serovar SGP im Vergleich zur Einzelkultur nicht signifikant voneinander. Dies kann als Hinweis gewertet werden, daß ein bei anderen Mischkulturen beobachtetes signifikantes Minderwachstum nicht auf einen Nährstoffmangel zurückzuführen ist, sondern offenbar tatsächlich in einer Wechselwirkung zwischen Stämmen verschiedener Serovaren begründet ist.

Auffällige Abweichungen gab es in den Wachstumskurven von Einzel- und Mischkultur der Serovar SGP (siehe **Abb. 5-6** und **Tabellen 31 + 32**). Hier ließen sich, beginnend ab 7 h nach Inkubationsbeginn, signifikante Wachstumsunterschiede durch Stämme der Serovaren SCS und SD (ab 10 h nach Inkubationsbeginn) verzeichnen. Eine wechselseitige Beeinflussung von SCS- und SD-Stämmen mit signifikantem Minderwachstum ließen sich dagegen nur vereinzelt feststellen (**Tabelle 30**).

Diese Beobachtung würde sich mit den Veröffentlichungen von BARROW et al. (1987 b) und BERCHIERI und BARROW (1990) decken, die auch abgeschwächte Wechselwirkungen und Wachstumsbeeinflussungen durch andere Serovaren beschrieben.

Die zeit- und dosisgleiche Inkubation verschiedener *Salmonella*-Serovaren zeigte sowohl eine Beeinflussung von SGP durch SCS und SD, als auch geringgradige Beeinflussungen von SCS durch SD bzw. SD durch SCS. Generell führten die Wechselwirkungen aber erst mehr als 4 h nach Inkubationsbeginn zu deutlichen und damit statistisch sicherbaren unterschiedlichen Keimkonzentrationen in der Mischkultur. (**Tabellen 29-32**).

Eine Aussage darüber, ob die Hemmwirkung durch einen spezifischen Effekt des heterologen Stammes oder allein auf die durch dessen schnelleres Wachstum erreichte hohe Gesamtkeimkonzentration in der Bouillon zurückzuführen ist, lassen die ermittelten Resultate nicht zu.

Auch wenn im Rahmen dieser Arbeit nur in vitro-Untersuchungen zu dieser Problematik durchgeführt wurden, ist dies ein wichtiger Hinweis darauf, daß sich im Gemisch verabreichte *Salmonella*-Serovaren innerhalb der ersten 4-6 h nach Applikation bzw. vor Erreichen hoher Keimkonzentrationen wahrscheinlich nicht grundsätzlich anders verhalten als einzeln verabreichte Serovaren (**Tabelle 30 – 32**). Voraussetzung dafür ist eine dosis- und zeitgleiche Installation. Diese These wird durch Untersuchungen von MARTIN et al. (1996) gestützt, die erst bei einer um mindestens 6 h zeitversetzten Zweitinfektion von Hühnerküken eine Wachstumsbeeinflussung des zweiten Infektionsstammes durch den ersten feststellen konnten.

Die unterschiedlichen **Inkubationstemperaturen** wirkten sich nicht wesentlich auf das Wachstumsverhalten der untersuchten *Salmonella*-Stämme der Serovaren SCS, SD und SGP aus (**Tabellen 27-29**). Sowohl die erreichten Keimzahlwerte als auch die zeitliche Entwicklung waren in beiden hier untersuchten Temperaturbereichen weitgehend gleich. Eine solche Temperaturstabilität im Wachstumsverhalten wurde bereits von BERCHIERI und BARROW (1991) bei *S. Typhimurium* F98 beobachtet.

Vereinzelt unterschieden sich jedoch die Keimverdopplungszeiten von Stämmen einer Serovar innerhalb eines Untersuchungszeitpunktes signifikant voneinander (**Tabelle 27 + 29**). Dies zeigt deutlich die methodische Notwendigkeit, mehrere verschiedene Stämme einer Serovar zu prüfen, um verallgemeinerungsfähige Aussagen zu erhalten.

6. Zusammenfassung

Untersucht wurde das Phänomen der Wirtsadaptation verschiedener *Salmonella*-Serovaren an bestimmte Tierarten. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob und inwieweit sich die Wirtsspezifität von *Salmonella*-Serovaren auf die Wechselwirkung zwischen Erreger und Wirt im Verlauf einer experimentellen oralen Infektion auswirkt. Hierfür fanden verschiedene Stämme von *S. Choleraesuis* (adaptiert an das Schwein), *S. Dublin* (adaptiert an das Rind) und *S. Gallinarum/Pullorum* (adaptiert an das Huhn) Verwendung. Diese wurden den als Versuchstieren eingesetzten Läufer Schweinen, Kälbern und Hühnerküken oral verabreicht.

Die Infektionsversuche wurden unter gleichzeitiger Beteiligung von jeweils zwei Tierarten bei Verwendung eines oral applizierten Infektionsgemisches durchgeführt. Das Infektionsgemisch bestand zu annähernd gleichen Teilen aus Stämmen einer an die Tierart adaptierten und einer nicht adaptierten Serovar. Zur bakteriologischen Untersuchung gelangten sowohl verschiedene Kompartimente des Magen-Darm-Traktes in Form von Darminhalts- und Schleimhautproben, als auch extraintestinales Gewebe von Lymphknoten und Leber jeweils 1, 3, 6 und z.T. 13 Tage post infectionem. Die Proben wurden mechanisch aufgeschlossen, um die darin enthaltenen Infektionserreger zu reisolieren, und diese unter Anwendung des KOCH'schen Plattenverfahrens quantitativ zu erfassen. Zur Differenzierung der von verschiedenen Serovaren stammenden und zeitgleich applizierten Erreger fanden antibiotikaresistente Mutanten Verwendung. Um eventuell bestehende stammspezifische Eigenschaften von serovarspezifischen Eigenschaften abgrenzen zu können, wurden mehrere *Salmonella*-Stämme einer Serovar in die Untersuchung einbezogen.

Aufgrund des Verhältnisses (etwa 1:1) der verabreichten Erreger im Infektionsgemisch konnte, mit Hilfe eines mathematischen Modells, aus den reisolierten Keimzahlen der adaptierten und der nichtadaptierten Serovar eine wirtsspezifische Komponente quantifiziert werden. Diese ist durch die bessere Vermehrung adaptierter Serovaren im adäquaten Wirt gekennzeichnet und mit Hilfe der Keimzahldynamik erfaßbar. Sie war bereits im Darminhalt zu beobachten und verstärkte sich im Durchschnitt um den Faktor 15 an den Darmschleimhäuten. Im extraintestinalen Bereich (Lymphknoten) von Rind und Schwein ließ sich dieses Phänomen noch deutlicher nachweisen. Es konnte bei allen Tierarten unabhängig von der Höhe der absoluten Keimzahlen beobachtet werden.

Versuchsbegleitend wurden zwei auf verschiedenen mechanischen Verfahren beruhende Aufarbeitungssysteme auf ihre Sensitivität hin untersucht. Während die Homogenisierung beim Ultra-Turrax[®] durch schnell rotierende Messer sichergestellt wird, erfolgt sie beim Stomacher 80[®] durch wiederholte Quetschvorgänge in sterilen Einwegbeutel.

Die mit beiden Verfahren an 150 Proben durchgeführte Paralleluntersuchung ergab eine gleich gute bzw. zeitweilig höhere Sensitivität des Stomacher 80[®] im Vergleich zum Ultra-Turrax[®]. Der Stomacher 80[®] zeichnet sich zudem durch eine größerer Effektivität aus. Es ergaben sich allerdings auch Hinweise darauf, daß der Bindegewebsgehalt von Organproben Einfluß auf die Aufarbeitungsqualität hat.

Die *in vitro*-Untersuchungen zur wechselseitigen Wachstumsbeeinflussung dosis- und zeitgleich inkubierter *Salmonella*-Gemische ergab in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Beeinflussung. Stämme der Serovar *S. Gallinarum/Pullorum* zeigten jedoch, beginnend ab 4 Stunden gemeinsamer Inkubation, mit Stämmen der Serovar *S. Choleraesuis* ein statistisch gesichertes Minderwachstum ($p < 0,05$). Ein solches statistisch nachweisbares Minderwachstum konnten Stämme der Serovar *S. Dublin* erst nach 10 Stunden gemeinsamer Inkubation auslösen.

Ein Einfluß der unterschiedlichen Inkubationstemperaturen (37 °C und 42 °C) auf die Keimverdopplungszeiten von Stämmen der Serovaren *S. Choleraesuis* und *S. Dublin* war nicht feststellbar. Bei Stämmen der Serovar *S. Gallinarum/Pullorum*, die an die für Vögel typische höhere Körpertemperatur angepaßt sind, waren in einigen Fällen bei 37 °C statistisch nicht gesicherte längere Keimverdopplungszeiten zu beobachten.

Die Resultate der *in vitro*-Untersuchungen zeigen, daß sich im Gemisch dosis- und zeitgleich inkubierte *Salmonella*-Stämme verschiedener Serovaren unter *in vitro*-Bedingungen mindestens innerhalb der ersten 4 Stunden nicht grundsätzlich anders verhalten als allein inkubierte *Salmonella*-Stämme. Dieses Ergebnis kann zwar nicht mit gleicher Sicherheit auf das *in vivo*-Verhalten von im Gemisch dosis- und zeitgleich instillierten *Salmonella*-Stämmen verschiedener Serovaren übertragen werden, ist aber zumindest ein Hinweis dafür, daß sich die Serovaren im Tier ähnlich verhalten können.

7. Summary

“Studies on the phenomenon of host adaptation of *Salmonella* in pigs, cattle and chicken”

Investigations were undertaken to quantify the phenomenon of *Salmonella* host adaptation in certain species. Therefore calves, piglets and chicken were inoculated with suspensions of *Salmonella* Choleraesuis (S.) (adopted to pigs), *S. Dublin* (adopted to cattle) and *S. Gallinarum/Pullorum* (adopted to chicken).

The aim of the study was to answer the question if and in which way *Salmonella* host specificity is expressed during experimental oral challenges as a result of germ-host-interaction. For this purpose mixtures of cultures of two *Salmonella*-serotypes ideally containing equal parts of them were used. They were administered simultaneously to two species via oral route. The *Salmonella* suspension always consisted of an adopted and a non-adopted *Salmonella*-serotype (*S. Choleraesuis* x *S. Dublin*; *S. Choleraesuis* x *S. Gallinarum/Pullorum*; *S. Dublin* x *S. Gallinarum/Pullorum*). Several samples of small intestine content, gut mucosa as well as extraintestinal tissue (i.e. lymphnodes and liver) were taken for bacteriological counts on day 1, 3, 6 and - in 2 cases - also on day 13 post infection. All samples were homogenized for quantitative reisolation of *Salmonella* germs applying KOCH's plate counting. For identification of the different but simultaneously administered *Salmonella*-serotypes mutants resistant for specific antibiotics were used. To gain general information on serotype-specific attributes we used several *Salmonella*-strains of each serotype to separate strain-specific attributes from serotype-specific attributes.

Due to the equal ratio of the two administered *Salmonella*-strains (1:1) it had been possible to quantify a host-specific component by analysing the counts of adopted and non-adopted *Salmonella*-serotypes. This component is based on a higher growth rate of host adapted serotypes in adequate hosts and therefor traceable by germ counts. The influence of a host-specific component could be demonstrated very clearly in the extraintestinal tissue (lymphnodes) of cattle and pigs, followed by the gut mucosa (mean ratio adopted : non adopted serotypes approximately 15 : 1) and to a smaller extend in the small intestine content. It could be observed in all animal species examined, independent from the number of counted germs.

Along with the investigations the sensitivity of two different methods of tissue sample homogenizing was tested. The Ultra-Turrax™ method is characterised by fast rotating knives, while in the Stomacher 80™ method the samples are squeezed in sterile plastic bags.

150 samples were homogenized parallelly by using both systems. The results show that Stomacher 80™ is a very effective method with at least the same or a even better sensitivity compared to Ultra-Turrax™. The amount of tissue-collagen may have an influence on the degree of homogenisation.

In vitro tests of simultaneously incubated mixed cultures containing equal parts of two *Salmonella*-strains showed in almost all cases no interactions. Only strains of *S. Gallinarum/Pullorum* showed a decreased germ growth rate when incubated together with strains of *S. Choleraesuis*. The interaction could not be observed before four hours of common incubation. *S. Dublin* strains showed a similar interaction after ten hours of common incubation. These differences of germ growth rates of strains of *S. Gallinarum/Pullorum* have proofed to be significant ($p < 0,05$).

Because of the different body temperature of mammals (37 °C) and birds (42 °C) all tested strains were incubated at 37 °C and 42 °C, but no influence could be noticed for strains of *S. Choleraesuis* and *S. Dublin*. Strains of *S. Gallinarum/Pullorum* showed in some cases a slightly, but not significantly longer germ growth rate at 37 °C incubation temperature.

Summarising the results it can be concluded that under the described conditions *Salmonella*-suspensions follow the same pattern of growth compared to single incubated strains for at least four hours. Although, in vitro results can not be transferred directly to possible in vivo behaviour it seems to be likely that simultaneously administered *Salmonella*-strains of equal parts of different serotypes may behave in a similar way.

8. Literaturverzeichnis

ALPUCHE-ARANDA, C. M., BERTHIAUME, E. P., MOCK, B., SWANSON, J. A.,
MILLER, S. I. (1995)

Spacious phagosome formation within mouse macrophages correlates with *Salmonella*
serotype pathogenicity and host susceptibility.

Infect. Immun. 63, 4456-4462

ALSHAWABKEH, K., YAMANI, M. I. (1996)

Prevalence of *Salmonella* in poultry farms in Jordan.

Dirasat. Ser. B Pure Appl. Sci. 23, 67-72

ANHALT, G. (1993)

Etablierte Maßnahmen und weitere Möglichkeiten zur Vermeidung relevanter
Salmonellenkontamination bei Lebensmitteln.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 287-291

BAILEY, J. S. (1988)

Integrated colonization control of *Salmonella* in poultry.

Poult. Sci. 67, 928-932

BARROW, P. A., SIMPSON, J. M., LOVELL, M. A., BINNS, M. M. (1987 a)

Contribution of *Salmonella gallinarum* large plasmid toward virulence in fowl typhoid.

Infect. Immun. 55, 388-392

BARROW, P. A., TUCKER, J. F., SIMPSON, J. M. (1987 b)

Inhibition of colonization of the chicken alimentary tract with *Salmonella typhimurium*
gram-negative facultatively anaerobic bacteria.

Epidemiol. Infect. 98, 311-322

BARROW, P. A., SIMPSON, J. M., LOVELL, M. A. (1988)

Intestinal colonisation in the chicken by food-poisoning *Salmonella* serotypes;
microbial characteristics associated with faecal excretion.

Avian Pathol. 17, 571-588

- BARROW, P. A., LOVELL, M. A. (1989)
Invasion of vero cells by *Salmonella* species.
J. Med. Microbiol. 28, 59-67
- BARROW, P. A. (1990)
Immunity to experimental fowl typhoid in chickens induced by a virulence plasmid-cured derivative of *Salmonella gallinarum*.
Infect. Immun. 58, 2283-2288
- BARROW, P. A., BERCHIERI, A. JR., AL HADDAD, O. (1992)
Serological response of chickens to infection with *Salmonella gallinarum* - *S. pullorum* detected by enzyme-linked immunosorbent assay.
Avian Dis. 36, 4853-4863
- BARROW, P. A., HUGGINS, M. B., LOVELL, M. A. (1994)
Host specificity of *Salmonella* infection in chickens and mice is expressed in vivo primarily at the level of the reticuloendothelial system.
Infect. Immun. 62, 4602-4610
- BASKERVILLE, A., DOW, C. (1973)
Pathology of experimental pneumonia in pigs produced by *Salmonella cholerae-suis*.
J. Comp. Path. 83, 207-215
- BECKER, W., HELMUTH, R., PIETZSCH, O., STEIDTEN, G., STEPHAN, R. (1988)
Salmonella typhi-murium var. *Copenhagen* as a cause of severe disease in a dairy herd.
Tierärztl. Umsch. 43, 557-564
- BERCHIERI, A., JR., BARROW, P. A. (1990)
Further studies on the inhibition of colonization of the chicken alimentary tract with *Salmonella typhimurium* by pre-colonization with an avirulent mutant.
Epidemiol. Infect. 104, 427-441
- BERCHIERI, A., JR., BARROW, P. A. (1991)
In vitro characterization of intra-generic inhibition of growth in *Salmonella typhimurium*.
J. Gen. Microbiol. 137, 2147-2153

- BIRÓ, G., JAYARAO, B. M., KOVÁCS, S. (1989)
Asymptomatic *Salmonella* infection of swine herds.
Magy. Allatorv. Lapja 44, 479-484
- BISPING, W. (1993)
Salmonellen in Futtermitteln.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 262-263
- BLAHA, TH. (1993)
Die Ausbreitungsdynamik von Salmonellen in Tierbeständen.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 278-280
- BLASZCZAK, B., RZEWUSKA, M., BINEK, M. (1996)
Incidence and drug resistance patterns of *Salmonella* isolated from poultry.
Med. Weter. 52, 392-394
- BULLING, E., PIETZSCH, O. (1968)
Ergebnisse und Schlußfolgerungen aus fünfjährigen Salmonellose-Untersuchungen
(1961-1965).
Zentralbl. Veterinärmed. Reihe B 15, 913-954
- BUMSTEAD, N., BARROW, P. (1993)
Resistance to *Salmonella gallinarum*, *S. pullorum* and *S. enteritidis* in inbred lines of
chickens.
Avian Dis. 37, 189-193
- CARRAMINANA, J. J., HERRERA, A., AGUSTIN, A. I., YANGUELA, J., BLANCO,
D., ROTA, C. (1994)
Incidence of *Salmonella* on broiler carcasses and livers in a poultry slaughterhouse -
impact of processing procedures on the contamination.
Microbiologie, -Aliments, -Nutrition 12, 75-85
- CENTRES FOR DISEASE CONTROL (1988)
Summary of notifiable diseases United States 1987.
Morb. Mort. Wkly. Rep. 36, 1-59

CHALKER, R. B., BLASER, M. J. (1988)

A review of human salmonellosis: III. Magnitude of *Salmonella* infection in the United States.

Rev. Infect. Dis. 10, 111-124

CHAU, P. Y., SHORTRIDGE, K. F., HUANG, C. T. (1977)

Salmonella in pig carcasses for human consumption in Hong Kong: A study on the mode of contamination.

J. Hyg. 78, 203-210

CLARKE, R. C. (1986)

Virulence of wild and mutant strains of *Salmonella typhimurium* in the calf.

Diss. Abstr. Int. B Sci. Eng. 46, 2513

D'AOUST, J.-Y., DALEY, E., CROZIER, M., SEWELL, A. M. (1990)

Pet turtles: A continuing international threat to public health.

Am. J. Epidemiol. 132, 233-238

DANBARA, H., MORIGUCHI, R., SUZUKI, S., TAMURA, Y., KIJIMA, M., OISHI, K., MATSUI, H., ABE, A., NAKAMURA, M. (1992)

Effect of 50 kilobase plasmid, pKDSC50, of *Salmonella choleraesuis* RF-1 strain on pig septicemia.

J. Vet. Med. Sci. 54, 1175-1178

DEDIÉ, K., BOCKEMÜHL, J., KÜHN, H., VOLKMER, K.-J., WEINKE, TH. (1993)

Bakterielle Zoonosen bei Tier und Mensch. Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Diagnostik und Bekämpfung.

Stuttgart, Enke, 295-329

DEITCH, E. A., WEN-JING, M., LI, M., BERG, R., SPECIAN, R. D. (1989)

Endotoxin-induced bacterial translocation: A study of mechanisms.

Surgery 106, 292-298

DINJUS, U., HÄNEL, I. (1997)

In-vitro-Untersuchungen zu Adhäsions- und Invasioneigenschaften von *Salmonella*-Stämmen bovinen Ursprungs.

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 110, 369-373

DINJUS, U., HÄNEL, I., RABSCH, W., HELMUTH, R. (1998)

Studies of the presence of the virulence factors, adhesion, invasion, intracellular multiplication and toxin formation in *Salmonellas* of different origin.

Zentralbl. Bakteriol. 287, 387-398

DUCHET-SUCHAUX, M., MOMPART, F., BERTHELOT, F., BEAUMONT, C.,
LE' CHOPIER, P., PARDON, P. (1997)

Differences in frequency, level and duration of cecal carriage between four outbred chicken lines infected orally with *Salmonella enteritidis*.

Avian Dis. 41, 559-567

DUNCAN, H. E., EDBERG, S. C. (1995)

Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract.

Crit. Rev. Microbiol. 21, 85-100

EDWARDS, P. R., BRUNER, D. W. (1943)

in: MITCHEL, R. B., GARLOCK, F. C., BROH-KAHN, R. H., (1946)

An outbreak of gastroenteritis presumably caused by *Salmonella pullorum*.

J. Infect. Dis. 79, 59-62.

EISENSTEIN, T. K., ANGERMANN, C. (1978)

Immunity to experimental *Salmonella* infection: Studies on the protective capacity and immunogenicity of lipopolysaccharide, acetone-killed cells, and ribosome-rich extracts of *Salmonella typhimurium* in C3H/HeJ and CD-1 Mice.

Immunol. 121, 1010-1014

EISENSTEIN, T. K., SULTZER, B. M. (1983)

Immunity to *Salmonella* infection.

Adv. Exp. Med. Biol. 162, 261-296

EL SERGANY, M. A., MOHAMMED, M. A. (1973)

The pathology of the ovary of fowls naturally and experimentally infected with *Salmonella gallinarum-pullorum*.

Vet. Med. Rev. 3, 243-249

ELD, K., GUNNARSSON, A., HOLMBERG, T., HURVELL, B., WIERUP, M. (1991)

Salmonella isolated from animals and feedstuffs in Sweden during 1983-1987.

Acta Vet. Scand. 32, 261-277

EPIDEMIOLOGISCHES BULLETIN* (1996 a)

Zur Taxonomie des Genus *Salmonella*.

Epid. Bull. 27/96, 185

EPIDEMIOLOGISCHES BULLETIN* (1996 b)

Gruppenerkrankung durch *Salmonella* Enteritidis.

Epid. Bull. 44/96, 303

EPIDEMIOLOGISCHES BULLETIN* (1997)

Jahresbericht über meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland. Teil 1: Darminfektionen.

Epid. Bull. 8/97, 49

EPIDEMIOLOGISCHES BULLETIN* (1998)

Wochenstatistik ausgewählter Infektionskrankheiten.

Epid. Bull. 3/98, 16

FALKOW, S., SMALL, P., ISBERG, R. R., HAYES, S. F., CORWIN, D. (1987)

A molecular strategy for the study of bacterial invasion.

Rev. Infect. Dis. 9, 450-455

FALKOW, S. (1991)

Bacterial entry into eukaryotic cells.

Cell 65, 1099-1102

FEHLHABER, K. (1989)

Zur lebensmittelhygienischen Bedeutung der Salmonellen-Ökologie und Risiken.

Z. Gesamte Hyg. Grenzg. 35, 660-662

FIERER, J. (1983)

Invasive *Salmonella dublin* infections associated with drinking raw milk.

West. J. Med. 138, 665-669

FINLAY, B. B., FALKOW, S. (1988)

Comparison of the invasion strategies used by *Salmonella cholerasuis*, *Shigella flexneri* and *Yersinia enterocolitica* to enter cultured animal cells: Endosome acidification is not required for bacterial invasion or intracellular replication.

Biochimie 70, 1089-1099

FINLAY, B. B., FALKOW, S. (1989)

Common themes in microbial pathogenicity.

Microbiol. Rev. 53, 210-230

FINLAY, B. B., FREY, J., ROCK, E. P., FALKOW, S. (1989 a)

Passage of *Salmonella* through polarized epithelial cells: Role of the host and bacterium.

J. Cell Sci. Suppl. 11, 99-107

FINLAY, B. B., HEFFRON, F., FALKOW, S. (1989 b)

Epithelial cell surfaces induce *Salmonella* proteins required for bacterial adherence and invasion.

Science 243, 940-943

FINLAY, B. B., FALKOW, S. (1990)

Salmonella interactions with polarized human intestinal Caco-2 epithelial cells.

J. Infect. Dis. 162, 1096-1106

FORSHELL, L. P., EKESBO, I., PLYM-FORSHELL, L. (1993)

Survival of salmonellas in composed and not composed solid animal manures.

J. Vet. Med. Ser. B. 40, 654-658

FRIEDBERG, D., SHILO, M. (1970)

Role of cell wall structure of *Salmonella* in the interaction with phagocytes.

Infect. Immun. 2, 279-285

FRITSCHÉ, D. (1998)

Leipzig, Univ., Diss., in Vorbereitung

GAST, R. K., BEARD, C. W. (1990)

Isolation of *Salmonella enteritidis* from internal organs of experimentally infected hens.

Avian Dis. 34, 991-993

GAST, R. K., BENSON, S. T. (1995)

The comparative virulence for chicks of *Salmonella enteritidis* phage type 4 isolates and isolates of phage types commonly found in poultry in the United States.

Avian Dis. 39, 567-574

GAVAZZI, L., MARZADORI, F., QUAGLIO, G., REDAELLI, G., RUFFO, G. (1979)

Dynamics of experimental contamination of *Salmonella gallinarum-pullorum* in some products used in the poultry feeds.

Clin. Vet. 102, 177-190

GERIGK, K., TEUFEL, P. (1990)

Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen.

Bundesgesundheitsblatt 33, 89-93

GIANELLA, R. A., WASHINGTON, O., GEMSKI, P., FORMAL, S. B. (1973)

Invasion of HeLa cells by *Salmonella typhimurium*: A model for study of invasiveness of *Salmonella*.

J. Infect. Dis. 128, 69-75

GIESSEN, A. W. VAN DE, DUFRENNE, J. B., RITMEESTER, W. S., BERKERS, P.

A.T. A., LEEUWEN, W. J. VAN, NOTERMANS, S. H. W. (1992)

The identification of *Salmonella enteritidis* infected poultry flocks associated with an outbreak of human salmonellosis.

Epidemiol. Infect. 109, 405-411

GILL, B. S., SHARMA, D. R., KWATRA, M. S. (1988)

Salmonellosis in poultry – fowl typhoid.

J. Res. Punjab Agric. Univ. 25, 125-127

GISSEL, C. (1993)

Keimvermehrung in Lebensmitteln.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 280-282

GORDON, J., SMALL, P. L. C. (1993)

Acid resistance in enteric bacteria.

Infect. Immun. 61, 364-367

GRAY, J. T., FEDORKA-CRAY, P. J., STABEL, T. J., ACKERMANN, M. R. (1995)

Influence of inoculation route on the carrier state of *Salmonella choleraesuis* in swine.

Vet. Microbiol. 47, 43-59

GROISMAN, E. A., PARRA-LOPEZ, C., SALCEDO, M., LIPPS, C. J., HEFFRON, F.
(1992)

Resistance to host antimicrobial peptides is necessary for *Salmonella* virulence.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 11939-11943

GROSSKLAUS, D. (1990)

Gesundheitliche Fragen im EG-Binnenmarkt.

Vortrag anlässlich der Arbeitstagung des Bundesverbandes der beamteten Tierärzte am
26./27. April 1990 in Gosslar.

GULIG, P. A., CURTIS III, R. (1987)

Plasmid associated virulence of *Salmonella typhimurium*.

Infect. Immun. 55, 2891-2901

GULIG, P. A., DANBARA, H., GUINEY, D. G., LAX, A. J., NOREL, F., RHEN, M.
(1993)

Molecular analysis of spv virulence genes of the *Salmonella* virulence plasmids.

Mol. Microbiol. 7, 825-830

GÜNTHER, H.

in: NEUNDORF, R., SEIDEL, H.: Schweinekrankheiten. Ätiologie – Pathogenese –
Klinik – Therapie – Bekämpfung. 3., überarb. Aufl.

Stuttgart, Enke, 1987, 372-376

HADDOCK, R. (1986)

Salmonella in vacuum cleaners.

Lancet, Sept. 13, 637

HANCOCK, G. E., SCHAEGLER, R. W., MACDONALD, TH. T. (1986)

Yersinia enterocolitica infection in resistant and susceptible strains of mice.

Infect. Immun. 53, 26-31

HART, L., HUNGERFORD, T. G. (1936)

Septicaemic pullorum disease in a flock of adult fowls.

Aust. Vet. J. 12, 17-20

HARTUNG, M. (1993)

Vorkommen von Enteritis-Salmonellen in Lebensmitteln und bei Nutztieren 1991
(Kurzmitteilung).

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 259-261

HARVEY, R. W. S., PRICE, T. H., MORGAN, J. (1977)

Salmonella surveillance with reference to pigs - Cardiff abattoir, 1968-1975.

J. Hyg. 78, 439-444

HEFFERNAN, E. J., FIERER, J., CHIKAMI, G., GUINEY, D. (1987)

Natural history of oral *Salmonella dublin* infection in BALB/c mice: Effect of an 80-kilobase-pair plasmid on virulence.

J. Infect. Dis. 155, 1254-1259

HELMUTH, R., STEPHAN, R., BUNGE, C., HOOG, B., STEINBECK, A.,

BULLING, E. (1985)

Epidemiology of virulence-associated plasmids and outer membrane protein patterns within seven common *Salmonella* serotypes.

Infect. Immun. 48, 175-182

HELMUTH, R. (1993)

Molekularbiologische Grundlagen der Virulenz von Salmonellen und daraus resultierende neuere Nachweisverfahren.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 252-255

HELMUTH, R., RABSCH, W., SCHROETER, A., TSCHÄPE, H. (1998)

Epidemiologische Charakterisierung der Salmonellen vom Rind sowie ihrer Resistenz gegen antimikrobiell wirksame Substanzen.

3. Berlin-Brandenburgischer Rindertag, 08. u. 10. Okt., 28-29

HERRMANN, W. (1934)

in: MITCHEL, R. B., GARLOCK, F. C., BROH-KAHN, R. H., (1946)

An outbreak of gastroenteritis presumably caused by *Salmonella pullorum*.

J. Infect. Dis. 79, 59-62.

HINTON, M., LINTON, A. H., PERRY, F. G. (1985)

Control of *Salmonella* by acid disinfection of chicks' food.

Vet. Rec. 116, 502

HOBSON, D. (1957)

Resistance to reinfection in experimental mouse typhoid.

J. Hyg. 55, 334-342

HOHMANN, A. W., SCHMIDT, G., ROWLEY, D. (1978)

Intestinal colonisation and virulence of *Salmonella* in mice.

Infect. Immun. 22, 763-770

HOPPE, B. (1993)

Ermittlungstätigkeit des Gesundheitsamtes Berlin-Reinickendorf bei Salmonellose-Erkrankungen, ein Pilotprojekt in Zusammenarbeit mit dem Robert-von-Ostertag-Institut des Bundesgesundheitsamtes.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 285-287

HOQUE, M. M., BISWAS, H. R., RAHMAN, L. (1997)

Isolation, identification and production of *Salmonella pullorum* coloured antigen in Bangladesh for the rapid whole blood test.

Asian-Australasian J. Anim. Sci. 10, 141-146

HORMAECHE, C. E., MASTROENI, P., ARENEN, A., UDDIN, J., JOYSEY, H. S.
(1990)

T cells do not mediate the initial suppression of a *Salmonella* infection in the RES.
Immunology 70, 247-250

HUANG, C. T., LO, C. B. (1967)

Human infection with *Salmonella choleraesuis* in Hong Kong.
J. Hyg. 65, 149-163

HUMPHREY, T. J., BASKERVILLE, A., CHART, H., ROWE, B., WHITEHEAD, A.
(1991)

Salmonella enteritidis PT4 infection in specific pathogen free hens: Influence of
infecting dose.
Vet. Rec. 122, 482-485

HUNTER, P. R. (1992)

Epizootics of *Salmonella* infections in poultry may be the result of modern selective
breeding practices.
Eur. J. Epidemiol. 8, 851-855

IIDA, T. (1984)

Case of porcine salmonellosis associated with abscess formation.
J. Jap. Vet. Med. Assoc. 37, 655-659

ISAACSON, R. E., KINSEL, M. (1992)

Adhesion of *Salmonella typhimurium* to porcine intestinal epithelial surfaces:
Identification and characterisation of two phenotypes.
Infect. Immun. 60, 3193-3200

ISBERG, R. R. (1991)

Discrimination between intracellular uptake and surface adhesion of bacterial
pathogenes.
Science 252, 934-938

- JAYARAO, B. M., BIRÓ, G., KOVÁCS, S., DOMJÁN, H., FABIAN, A. (1989)
Prevalence of *Salmonella* serotypes in pigs and evaluation of a rapid, presumptive test for detection of *Salmonella* in pig faeces.
Acta Vet. Hung. 37, 39-44
- JAYARAO, B. M., LÁSZLÓ, V. G., CSÁK, K., MILCH, H., KOSTYÁK, Á., KOVÁCS, S., DOMJÁN, H., BIRÓ, G. (1990)
Epidemiology of *Salmonella derby* strains isolated from swine, pork, and pork products.
Acta Vet. Hung. 38, 25-32
- JIMENEZ-LUCHO, V. E., LEIVE, L. L.
Role of the o-antigen of lipopolysaccharide in *Salmonella* in protection against complement action.
in: SOKATCH, J. R., NICHOLAS, O. L. (eds.) (1990)
The Bacteria. A Treatise on Structure and Function.
San Diego, Academic Press
Vol. 11. Molecular basis of bacterial pathogenesis, 339-354
- KAMPELMACHER, E. H., EDEL, W., GUINÉE, P. A. M., NOORLE JANSEN, L. M. VAN (1969)
Experimental *Salmonella* infections in pigs.
Zentralbl. Veterinärmed. Reihe B 16, 717-724
- KA-LOUD, H. A., REDA, W. W., AREF, M. A., MOHAMED, Z. E., OUD, H. A. (1990)
Studies on the role of newly-emerged *Musca domestica* in transmission of human and animal pathogens and means of their control.
Vet. Med. J. Giza 38, 183-194
- KÄSBOHRER, A., GEUE, L., STAAK, Ch., STEINBACH, G., RABSCH, W., HELMUTH, R., BLAHA, Th., PROTZ, D. (1997)
Prevalence of *Salmonellae* in German slaughter pigs as detected by cultural, serological and pcr techniques.
“Tagung der Fachgruppe “*Salmonella* and Salmonellosis ‘97”
Ploufragan, Frankreich, 315-320

KAWAHARA, K., TSUCHIMOTO, M., SUDO, K., TERAOKA, N., DANBARA, H. (1990)

Identification and mapping of mba regions of the *Salmonella choleraesuis* virulence plasmid pKDSC50 responsible for mouse bacteremia.

Microb. Pathog. 8, 13-21

KETERAN, K. B., BROWN, J., SHOTTS, E. B. JR. (1982)

Salmonella in the mesenteric lymph nodes of healthy sows and hogs.

Am. J. Vet. Res. 43, 706-707

KHERA, S. S., RAO, S. B. V., AGARWAL, K. K. (1965)

Avian salmonellosis - an outbreak of egg-peritonitis simulating *Salmonella pullorum* infection caused by *Salmonella stanley*.

Indian J. Vet. Sci. 35, 126-130

KOBAYASHI, R., USHIA, D. (1952)

Studies on the immunity of the experimental typhoid.

Keio J. Med. 1, 35-47

KOCH, H. (1980)

Untersuchungen zur Prüfung von bakteriellen Mutanten als potentielle Impfstämme.

Arch. Exp. Vet. Med. 34, 43-50

KÖHLER, B. (1993)

Beispiele für die Anreicherung von Salmonellen in der Umwelt.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 264-274

KORPELA, K., RANKI, M., SUKUPOLVI, S., MÄKELA, P. H., RHEN, M. (1989)

Occurrence of *Salmonella typhimurium* virulence plasmid-specific sequences in different serovars of *Salmonella*.

FEMS Microbiol. Lett. 58, 49-54

KÖSTERS, J.

Salmonella-gallinarum-pullorum-Infektion.

in: HEIDER, G., MONREAL, G., (Hrsg.) (1992)

Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels. Ein Handbuch für Wissenschaft und Praxis.

Jena, Stuttgart, Fischer

Bd. 2. Spezieller Teil 2, 124-135

KÜHN, H. (1993)

Vorkommen von Enteritis-Salmonellen beim Menschen.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 255-258

KUSTERS, J. G., MULDER-KREMERS, G. A. W. M., DOORNIK, E. M. VAN,
ZEIJST, B. A. M. VAN DER (1993)

Effects of multiplicity of infection, bacterial protein synthesis, and growth phase on adhesion to and invasion of human cell lines by *Salmonella typhimurium*.

Infect. Immun. 61, 5013-5020

LAMBIRI, M., MAVRIDOU, A., RICHARDSON, S. C., PAPADAKIS, J. A. (1995)

Isolation of salmonellas from animals, food, animal feeds and the environment during 1985-1990 in Greece.

Acta Microbiol. Hell. 40, 297-302

LEE, C. A., FALKOW, S. (1990)

The ability of *Salmonella* to enter mammalian cells is affected by bacterial growth state.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 4304-4308

LESTER, A., ERIKSEN, N. H. R., NIELSEN, H., NIELSEN, P. B., FRIIS-MOLLER,
A., BRUUN, B. G., SCHEIBEL, J. H., GAARSLEV, K., KOLMOS, H. J. J. (1990)

Bacteraemia caused by zoonotic *Salmonella* serotypes in greater Copenhagen in 1984-1988.

Ugeskr. Laeg. 152, 529-532

LEUNG, K. Y., FINLAY, B. B. (1991)

Intracellular replication is essential for the virulence of *Salmonella typhimurium*.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 11470-11474

LI, J., SMITH, N. H., NELSON, K., CRICHTON, P. B., OLD, D. C., WHITTAM, T. S., SELANDER, R. K. (1993)

Evolutionary origin and radiation of the avian-adapted non-motile salmonellae.
J. Med. Microbiol. 38, 129-139

LINDE, K., HAHN, I., VIELITZ, E. (1996)

Entwicklung von optimal für das Huhn attenuierten *Salmonella*-Lebendimpfstoffen.
Tierärztl. Umsch. 51, 23-31

LINDELL, K. A., SAEED, A. M., MCCABE, G. P. (1994)

Evaluation of resistance of four strains of commercial laying hens to experimental infection with *Salmonella enteritidis* phage type eight.
Poult. Sci. 73, 757-762

LIOW, T. M., LOH, H. (1977)

Salmonella isolated from pigs at Jurong abattoir.
Singapore Vet. J. 1, 28-33

LIU, T. S. (1956)

Salmonella choleraesuis infection in children.
Chin. J. Paediatr. 7, 277

LOCKMAN, H. A., CURTIS III, R. (1990)

Salmonella typhimurium mutants lacking flagella or motility remain virulent in BALB/c mice.
Infect. Immun. 58, 137-143

LONGCOPE, W. T. (1902)

in: SAPHRA, I., WASSERMANN, M., (1954)
Salmonella choleraesuis. A clinical and epidemiological evaluation of 329 infections identified between 1940 and 1954 in the New York Salmonella Center.
Am. J. Med. Sci. 228, 525-533

MACKANESS, G. B., BLANDEN, R. V., COLLINS, F. M. (1966)

Host-parasite relations in mouse typhoid.
J. Exp. Med. 124, 573-583

MAHAJAN, N. K., JINDAL, N., KULSHRESHTA, R. C. (1994)

Major broiler disease in some parts of Haryana.

Indian J. Anim. Sci. 64, 1118-1122

MARTIN, G., BARROW, P. A., BERCHIERI, A., JR., METHNER, U., MEYER, H.

(1996)

Hemmphänomene zwischen *Salmonella*-Stämmen - ein neuer Aspekt der Bekämpfung der Salmonellose beim Geflügel.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 103, 468-472

MASHHOOR, M. M. Z., KHEIR ELDIN, M. W., SAFWAT, E. E. A., HAMED, O. M.

(1987)

An epidemiological study of enteric bacteria in broiler chicken farms in Kaluobia governorate.

Vet. Med. J. 35, 301-311

MATSUI, H., ABE, A., KAWAHARA, K., TERAKADO, N., DANBARA, H. (1991)

Positive regulator for the expression of mba protein of the virulence plasmid, pKDSC50, of *Salmonella choleraesuis*.

Microb. Pathog. 10, 459-464

MATTHES, S.

Salmonella-Infektionen.

in: HEIDER, G., MONREAL, G., (Hrsg.) (1992)

Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels. Ein Handbuch für Wissenschaft und Praxis.

Jena, Stuttgart, Fischer

Bd. 2. Spezieller Teil 2, 110-114

MAYR, A. (1985)

Schutzimpfung beim Tier und Gesundheit des Menschen.

Zentralbl. Bakteriolog. Abt. I Orig. B 180, 175-189

- MCCORMICK, B. A., STOCKER, B. A. D., LAUX, S. C., COHEN, P. S. (1988)
Roles of motility, chemotaxis, and penetration through and growth in intestinal mucus in the ability of an avirulent strain of *Salmonella typhimurium* to colonize the large intestine of streptomycin-treated mice.
Infect. Immun. 56, 2209-2217
- MERCK VETERINARY MANUAL (1991)
Merck & Co. Inc., 7th ed.
Rahway, New Jersey, 149
- METHNER, U. (1991)
Erarbeitung eines Modells zur experimentellen oralen Infektion des Geflügels mit epidemiologisch bedeutsamen *Salmonella*-Serovaren.
Leipzig, Univ., Diss., 1991
- METHNER, U., STEINBACH, G., MEYER, H. (1994)
Untersuchungen zur Wirksamkeit einer *Salmonella*-Immunisierung von Broilerelterntieren auf die *Salmonella*-Besiedelung dieser Tiere und deren Nachkommen nach experimenteller oraler Testinfektion.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 107, 192-198
- MEYER, H. (1992)
Zur Epidemiologie der *Salmonella*-Infektionen bei Rind und Schwein.
Interdisziplinäres Symposium „Salmonellose“ am 16./17.11.1992 in Bonn-Bad Godesberg. Schriftreihe der Akademie für Tierärztliche Fortbildung (ATF), 52-62
- MEYER, H., STEINBACH, G., METHNER, U. (1993)
Bekämpfung von *Salmonella*-Infektionen in Tierbeständen - Grundlage der Reduzierung des Salmonelleneintrags in Lebensmitteln.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 292-295
- MITCHEL, R. B., GARLOCK, F. C., BROH-KAHN, R. H. (1946)
An outbreak of gastroenteritis presumably caused by *Salmonella pullorum*.
J. Infect. Dis. 79, 59-62.

- MONTENEGRO, M. A., MORELLI, G., HELMUTH, R. (1991)
Heteroduplex analysis of *Salmonella* virulence plasmids and their prevalence in isolates of defined sources.
Microb. Pathog. 11, 391-397
- MOO, D., O'BOYLE, MATHERS, W., FROST, A. J. (1980)
The isolation of *Salmonella* from jejunal and caecal lymph nodes of slaughtered animals.
Aust. Vet. J. 56, 181-183
- MORGAN, I. R., KRAUTIL, F. L., CRAVAN, J. A. (1987)
Effect of time in lairage on caecal and carcass *Salmonella* contamination of slaughter pigs.
Epidemiol. Infect. 98, 323-330
- MURRAY, C. J. (1987)
Salmonella and *Escherichia coli* from veterinary and human sources in Australia during 1985 and 1986.
Aust. Vet. J. 64, 256-257
- MURRAY, C. J. (1993)
Zoonotic origins of human salmonellosis in Australia
Diary, Food Environ. Sanit. 13, 458-461
- NAKAMURA, M., SATO, S., SUZUKI, S., TAMURA, Y., ITOH, O., KOEDA, T., IKEDA, S. (1988)
Virulence and immunogenicity of plasmid-cured *Salmonella* serovar *enteritidis* AL1192 against cattle.
Jpn. J. Vet. Sci. 50, 706-713
- NIETFELD, J. C., TYLER, D. E., HARRISON, L. R., COLE, J. R., LATIMER, K. S., WAYNE, A. C. (1992)
Invasion of enterocytes in cultured porcine small intestinal mucosal explants by *Salmonella choleraesuis*.
Am. J. Vet. Res. 53, 1493-1499

NNALUE, N. A., LINDBERG, A. A. (1990)

Salmonella cholerasuis strains deficient in o antigen remain fully virulent for mice by parenteral inoculation but are avirulent by oral administration.

Infect. Immun. 58, 2493-2501

NNALUE, N. A. (1991)

Relevance of inoculation route to virulence of three *Salmonella spp.* strains in mice.

Microb. Pathog. 11, 11-18

O'DONNELL, E. T. (1995)

The incidence of *Salmonella* and *Listeria* in raw milk from farm bulk tanks in England and Wales.

J. Soc. Dairy Technol. 48, 25-29

OBOEGBULEM, S. I., COLLIER, P. W., SHARP, J. C. M., REILLY, W. Y. (1993)

Epidemiological aspects of outbreaks of food-borne salmonellosis in Scotland between 1980 and 1989.

Rev. Sci. Tech. O.I.E. Epizoot. 12, 957-967

OLSEN, J. E., BAGGESEN, D., NIELSEN, B. B., LARSEN, H. E. (1990)

The prevalence of plasmids in danish bovine and human isolates of *Salmonella dublin*.

Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 98, 735-740

PASCOPELLA, L., RAUPACH, B., GHORI, N., MONACK, D., FALKOW, S.,

SMALL, P. L. C. (1995)

Host restriction phenotypes of *Salmonella typhi* and *Salmonella gallinarum*.

Infect. Immun. 63, 4329-4335

PIETZSCH, O. (1982)

Salmonellose-Überwachung in der Bundesrepublik Deutschland, ZVS-Jahresbericht 1980.

Vet. Med. Hefte, Inst. Vet. Med. BGA, Berlin 1982

PIETZSCH, O. (1985)

Möglichkeiten der Salmonellose-Bekämpfung.

Zentralbl. Bakteriol. Abt. I Orig. B 180, 282-298

PIGNATO, A., NASTASI, A., MAMMINA, C., FANTASIA, M., GIAMMANCO, G.
(1996)

Page types and ribotypes of *Salmonella enteritidis* in southern Italy.
Zentralbl. Bakteriол. 283, 399-405

PÖHN, H.-P. (1983)

Salmonellose in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse des zentralen
Überwachungsprogramms.
Bundesgesundheitsblatt 26, 326-329

POKORNÝ, J. (1988)

Survival and virulence of *Salmonellae* in water.
J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. (Prague) 3, 361-366

POPIEL, I., TURNBULL, P. C. B. (1985)

Passage of *Salmonella enteritidis* and *Salmonella thompson* through chick ileocecal
mucosa.
Infect. Immun. 47, 786-792

POPOFF, M. Y., MIRAS, I., COYNAULT, C., LASSELIN, C., PARDON, P. (1984)

Molecular relationships between virulence plasmids of *Salmonella* serotypes
typhimurium and *dublin* and large plasmids of other *Salmonella* serotypes.
Ann. Inst. Pasteur (Paris) 135, A, 389-398

POPOFF, M., BOCKEMÜHL, J., McWHORTER-MURLIN, A. (1992)

Supplement 1991 (no. 35) to the Kauffmann-White-scheme.
Res. Microbiol. 143, 807-811

POPOFF, M. Y., BOCKEMÜHL, J., HICKMAN-BRENNER, F. W. (1995)

Supplement 1994 (no. 38) to the Kauffmann-White scheme.
Res. Microbiol. 146, 799-803

POPPE, C., BARNUM, D., MITCHELL, W. R. (1986)

Effect of chlorination of drinking water on experimental *Salmonella* infection in
poultry.
Avian Dis. 22, 562-575

POPPE, C., GYLES, C. L. (1987)

Relation of plasmids to virulence and other properties of *Salmonellae* from avian sources.

Avian Dis. 31, 844-854

PRUKNER-RADOVCIC, E. (1992)

Salmonella findings in poultry within the 1986-1991 period in Croatia.

Vet. Arh. 62, 263-271

QURESHI, N., TAKAYAMA, K.

Structure and function of lipid A

in: SOKATCH, J. R., NICHOLAS, O. L. (eds.) (1990)

The Bacteria. A Treatise on Structure and Function.

San Diego, Academic Press

Vol 11. Molecular basis of bacterial pathogenesis, 319-338

RADOUCHEVA, T., KURTEVA, J., MARKOVA, N., VELJANOV, D., NAJDENSKI, H. (1994)

Behaviour of *Salmonella dublin* in mice and rats upon intraperitoneal infection.

Zentralbl. Bakteriologie. 280, 520-525

REA, M. C., COGAN, T. M., TOBIN, S. (1992)

Incidence of pathogenic bacteria in raw milk in Ireland.

J. Appl. Bacteriol. 73, 331-336

REED, W. M., OLANDER, H. J., THACKER, H. L. (1986)

Studies on the pathogenesis of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella choleraesuis* var *kunzendorf* infection in weanling pigs.

Am. J. Vet. Res. 47, 75-83

RENAULT, L.

in: MORNET, P., TOURNUT, J., TOMA, B. (1982)

Das Schwein und seine Krankheiten.

Hengersberg, Schober, 208

RHAME, F. S., ROOT, R. K., MACLOWRY, J. D., DADISMAN, T. A., BENNETT, J. V. (1973)

Salmonella septicemia from platelet transfusions.

Ann. Intern. Med. 78, 633-641

RICE, D. H., BESSER, T. E., HANCOCK, D. D. (1997)

Epidemiology and virulence assessment of *Salmonella dublin*.

Vet. Microbiol. 56, 111-124

ROBSON, H. G., VAS, S. I. (1972)

Resistance of inbred mice to *Salmonella typhimurium*.

J. Infect. Dis. 126, 378-386

ROOF, M. B., ROTH, J. A., KRAMER, T. T. (1992 a)

Porcine salmonellosis: characterization, immunity, and potential vaccines.

Compendium on Continuing Education, Article #10, 14, 411-424

ROOF, M. B., KRAMER, T. T., ROTH, J. A., MINION, C. F. (1992 b)

Characterisation of a *Salmonella choleraesuis* isolate after repeated neutrophil exposure.

Am. J. Vet. Res. 53, 1328-1332

ROOF, M. B., KRAMER, T. T., ROTH, J. A. (1992 c)

A comparison of virulent and avirulent strains of *Salmonella choleraesuis* and their ability to invade vero cell monolayers.

Vet. Microbiol. 30, 355-368

SANDER, J. (1993)

Pathogenese der *Salmonella*-Infektionen des Menschen.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 100, 283-285

SAPHRA, I., WASSERMANN, M. (1954)

Salmonella choleraesuis. A clinical and epidemiological evaluation of 329 infections identified between 1940 and 1954 an the New York Salmonella Center.

Am. J. Med. Sci. 228, 525-533

SATO, S.

Incidence, trends and control of *Salmonella* in food producing animals.

in: SNOEYENBOS, G. H. (ed.) (1984)

Proceedings of the International Symposium on *Salmonella*.

Am. Assoc. Pathol. Inc., Pennsylvania Univ., 27-33

SCHOBRIES, H. D., SCHULZE, L., ROTT, L., REETZ, G. (1990)

Geflügelkrankheiten. Ein Ratgeber für Züchter und Halter. 2., unveränd. Aufl.

Berlin, Dt. Landwirtschaftsverl., 99-110

SCHOBRIES, H., SCHULZE, L., MEYER, A. (1989)

Der Gesundheitsstatus individuell gehaltener Hühner.

Monh. Vet. Med. 44, 506-509

SCHÖLL, W.

in: DEDIÉ, K., BOCKEMÜHL, J., KÜHN, H., VOLKMER, K.-J., WEINKE, TH.,

(Hrsg.) (1982)

Bakterielle Zoonosen bei Mensch und Tier. Epidemiologie, Pathologie, Klinik,

Diagnostik und Bekämpfung.

Stuttgart, Enke, 298

SCHROETER, A., HARTUNG, M., PIETZSCH, O., RABSCH, W., HELMUTH, R.

(1992)

Zum *Salmonella enteritidis* Geschehen in der Bundesrepublik Deutschland.

Vergleichende Untersuchungen der Jahre 1990/1991.

Bundesgesundheitsblatt 8/92, 377-383

SCHWARTZ, K. J. (1990)

Salmonellosis in midwestern swine.

in: Proc. Ann. Meet. US Anim. Health Assoc. 94, 443-449

SCHWARTZ, K. J. (1991)

Salmonellosis in swine.

Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 13, 139-146

- SELBITZ, H.-J., MEYER, H., STEINBACH, G. (1984)
Quantitative bakteriologische Untersuchungen an experimentell infizierten Labortieren. 1. Mitteilung
Arch. Exp. Vet. Med. 38, 193-202
- SELBITZ, H.-J., STEINBACH, G., MEYER, H. (1985)
Quantitative bakteriologische Untersuchungen an experimentell infizierten Labortieren. 2. Mitteilung
Arch. Exp. Vet. Med. 39, 825-835
- SELBITZ, H.-J., MEYER, H., STEINBACH, G. (1988)
Quantitative bakteriologische Untersuchungen an experimentell infizierten Labortieren. 5. Mitteilung
Arch. Exp. Vet. Med. 42, 905-914
- SELBITZ, H.-J. (1992)
Lehrbuch der veterinärmedizinischen Bakteriologie.
Jena, Stuttgart, Fischer, 91-107
- SELBITZ, H.-J. (1993)
Die Wirtsanpassung von *Salmonella*-stämmen und ihre Bedeutung für das Zoonosegeschehen.
Prakt. Tierarzt 12, 1102-1106
- SELBITZ, H.-J., BISPING, W. (1995)
Tierseuchen und Zoonosen. Alte und neue Herausforderungen.
Jena, Stuttgart, Fischer
- SIMKO, S. (1988)
Salmonellae in chickens on farms with latent infections and in foci of salmonellosis.
Imunoprofylaxia 3/4, 30-40
- SIMMONS, K. W., WOOLEY, R. E., BROWN, J. (1988)
Comparison of virulence factors and r plasmids of *Salmonella spp.* isolated from healthy and ill swine.
Appl. Environ. Microbiol. 54, 760-767

- SLAWON, J., SABA, L., BIS-WENCEL, H., WENCEL, C. (1994)
Occurrence of *Salmonella* on farms rearing fur bearing animals.
Med. Weter. 50, 545-548
- SMALL, R. G., SHARP, J. C. M. (1979)
A milk-born outbreak due to *Salmonella dublin*.
J. Hyg. 82, 95-100.
- SMITH, H. W. (1959)
The isolation of *Salmonella* from the mesenteric lymph nodes and feces of pigs, cattle, sheep, dogs and cats and from other organs of poultry.
J. Hyg. 57, 266-279
- SMITH, H. W., JONES, J. E. T. (1967)
Observations on experimental oral infection with *Salmonella dublin* in calves and *Salmonella choleraesuis* in pigs.
J. Pathol. Bacteriol. 93, 141-156
- SMITH, W. H., TUCKER, J. F. (1980)
The virulence of *Salmonella* strains for chickens: their excretion by infected chickens.
J. Hyg. 84, 479-489
- SOKKAR, I. M. H., ABBASSI, K. H., ABDEL-MALEK, A. N. (1975)
Investigation on an outbreak of acute *Salmonella gallinarum-pullorum* infection in adult chickens.
Assiut. Vet. Med. J. 2, 227-231
- SONNENBORN, U., GREINWALD, R. (1991)
Beziehungen zwischen Wirtsorganismus und Darmflora unter besonderer Berücksichtigung von Physiologie und Funktion der normalen Escherichia-coli-Flora.
2., vollst. überarb. Aufl.
Stuttgart, New York, Schattauer, 55-76

SPIKA, J. S., WATERMAN, S. H., SOO HOO, G. W., ST. LOUS, M. E., PAGER, R. E., JAMES, S. M., BISSETT, M. L., MAYER, L. W., CHIU, J. Y., HALL, B., GREENE, K., POTTER, M. E., COHEN, M. L., BLAKE, P. A. (1987)

Chloramphenicol-resistant *Salmonella newport* traces through hamburger to dairy farms.

N. Engl. J. Med. 316, 565-570

STANLEY, J., BAQUAR, N. (1994)

Phylogenetics of *Salmonella enteritidis*.

Int. J. Food Microbiol. 21, 79-87

STATISTISCHES BUNDESAMT (1997)

Statistisches Jahrbuch 1997 für die Bundesrepublik Deutschland

Stuttgart, Metzler-Poeschel, 435

STEIN, M. A., MILLS, S. D., FINLAY, B. B. (1994)

Salmonella: Now you see it, now you don't.

BioEssays 16, 537-538

STEINBACH, G., KOCH, H., MEYER, H., RUDOLPH, CHR. (1990)

Die Dynamik der Erregerzahl bei der experimentell ausgelösten Salmonellose des Kalbes.

Arch. exper. Vet. med. 44, 93-101

STEINBACH, G., HELMUTH, R., KOCH, H., METHNER, U. (1992 a)

Importance of the virulence plasmid for the pathogenesis of salmonellosis in calves.

in: Proceedings 3rd World Congress Foodborne Infections and Intoxications, Berlin

16.-19. Juni 1992, 1, 421-424

STEINBACH, G., STAAK, C., SCHWEINITZ, P., KREUTZER, B. (1992 b)

Studies on the humoral response of calves after *Salmonella* immunization and infection.

in: Proceedings 3rd World Congress Foodborne Infections and Intoxications, Berlin

16.-19. Juni 1992, 2, 1016-1019

STEINBACH, G., DINJUS, U., GOTTSCHALDT, J., KREUTZER, B., STAAK, C.
(1993)

Course of infection and humoral immune reaction in calves infected orally with different *Salmonella* serovars.

J. Vet. Med. Ser. B 40, 515-521

STEINBACH, G., KOCH, H., MEYER, H., KLAUS, CHR. (1996)

Influence of prior infection on the dynamics of bacterial counts in calves experimentally infected with *Salmonella dublin*.

Vet. Microbiol. 48, 199-206

STEINBACH, G., HELMUTH, R., KOCH, H., METHNER, U., MEYER, H. (1997)

Importance of the serovar-specific plasmid for virulence of *Salmonella* strains in calves.

Zentralbl. Bakteriologie. 286, 371-382

STOCKHAUSEN, B. (1990)

Die Infektionsdosis Plasmid-kontrollierter *Salmonella*-Stämme bei Nutztierarten.

Berlin, Univ., Diss., 1990

STOLLE, F. A., REUTER, G. (1978)

Die Nachweisbarkeit von Salmonellen bei klinisch gesunden Schlachtrindern im Bestand, nach dem Transport zum Schlachthof und während des Schlachtprozesses.

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 91, 188-193

STOLLE, F. A. (1986)

Die Salmonellose und Salmonelloseausscheidung - eine Herausforderung an die Fleischhygiene.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 93, 495-501

STRZALKOWSKI, L., KOPCZEWSKI, A. (1993)

Prevalence of *Salmonella* in fodder mixtures, meals and concentrates of animal origin and in imported ground grain in the years 1985-1990.

Med. Weter. 49, 534-536

SVITLIK, C., CARTTER, M., McCARTER, Y., HADLER, J. L., GOELLER, D., GROVES, C., DWYER, D., TILGHMAN, D., ISRAEL, E., HOUSENECHT, R., YEAGER, S., TAVRIS, D. R. (1992)

Salmonella hadar associated with pet ducklings - Connecticut, Maryland, and Pennsylvania, 1991.

Morb. Mortal. Wkly. Rep. 41, 185-187

TABLANTE, N. L. JR., LANE, V. M. (1989)

Wild mice as potential reservoirs of *Salmonella dublin* in a closed dairy herd.

Can. Vet. J. 30, 590-592

TAUXE, R. V. (1991)

Salmonella: A postmodern pathogen.

J. Food Prot. 54, 563-568

TAYLOR, D. N., BIED, J. M., MUNRO, J. S., FELDMAN, R. A. (1982)

Salmonella dublin infections in the United States, 1979-1980.

J. Infect. Dis. 146, 322-327

THAIN, J. A., CULLEN, G. A. (1978)

Detection of *Salmonella typhimurium* infection of chicken.

Vet. Rec. 102, 143-145

THRELFALL, E. J., FROST, J. A. (1990)

The identification, typing, and fingerprinting of *Salmonella*: Laboratory aspects and epidemiological applications.

J. Appl. Bacteriol. 68, 5-16

TOPOLKO, S., MILAKOVIC-NOVAK, L., NEMANIC, A., BILIC, V., KARLOVIC, M., ZUTIC, M. (1988)

Istrazivanje Rasprostranjenosti Salmonela u Zivotinja i Krimivima.

Vet. Glas. 42, 3-13

TURNBULL, P. C. B., SNOEYENBOS, G. H. (1974)

Experimental salmonellosis in the chicken. 1. Fate and host responses in alimentary canal, liver and spleen.

Avian Dis. 18, 153-177

UECKER, E., STEINMETZ, G., FUCHS, H.-W., SCHINDLER, W. (1978)

Eine perakut verlaufende *Salmonella*-Choleraesuis-Infektion in einem Schweinebestand.

Monh. Vet. Med. 33, 605-607

VIELITZ, E. (1993)

Salmonella enteritidis: Auftreten, Bedeutung und Kontrollmaßnahmen.

Arch. Geflügelkd. 57, 193-198

WALL, P. G., MORGAN, D., LAMDEN, K., GRIFFIN, M., THREFALL, E. J., WARD, L. R., ROWE, B. (1995)

Transmission of multi-resistant strains of *Salmonella typhimurium* from cattle to man.

Vet. Rec. 136, 591-592

WEISSBLUTH, M., SHULMAN, S. T., HOLSON, B., LERNER, C. (1981)

Salmonella cholera-suis: A distinctive bacterial pathogen.

J. Pediatr. 98, 423-426

WELLS, C. L., MADDAUS, M. A., SIMMONS, R. L. (1988)

Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria.

Rev. Infect. Dis. 10, 958-979

WERNER, S. B., HUMPHREY, G. L., KAMEI, I. (1979)

Association between raw milk and human *Salmonella dublin* infection.

Br. Med. J. 2, 238-241

WILCOCK, B. P., ARMSTRONG, C. H., OLANDER, H. J. (1976)

The significance of the serotype in the clinical and pathological features of naturally occurring porcine salmonellosis.

Can. J. Comp. Med. 40, 80-88

WIESNER, E., RIBBECK, R., (Hrsg.) (1991)

Wörterbuch der Veterinärmedizin. Bd. 1-2.

3., neu bearb. Aufl.

Jena, Stuttgart, Fischer

WOOD, R. L., POSPISCHIL, A., ROSE, R. (1989)

Distribution of persistent *Salmonella typhimurium* infection in internal organs of swine.

Am. J. Vet. Res. 50, 1015-1021

WOODWARD, M. J., McLAREN, I., WRAY, C. (1989)

Distribution of virulence plasmids within *Salmonellae*.

J. Gen. Microbiol. 135, 503-511

* herausgegeben vom „Robert Koch Institut/Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten“

9. Anhang

Nr.	Probe	Beschreibung der Probenentnahmeorte
		Huhn
1	Inhalt kaudales Jejunum	7doc: Abschnitt zwischen Ileum u. Dottersackstiel
2	SH kaud. Jejunum	7doc: Abschnitt zwischen Ileum u. Dottersackstiel
3	kaudales Jejunum gesamt	1doc: Abschnitt zwischen Ileum u. Dottersackstiel
4	Inhalt Ileum	Bereich zwischen Blinddarmsäcken (Inhalt)
5	SH Ileum	Bereich zwischen Blinddarmsäcken (Schleimhaut)
6	Ileum gesamt	1doc: Bereich zwischen Blinddarmsäcken
7	Inhalt Zäkum	gesamter Inhalt bei 7 doc und ab 6 dpi bei 1 doc
8	SH Zäkum	Gesamte Schleimhaut bei 7 doc und ab 6 dpi bei 1 doc
9	Zäkum gesamt	nur bei 1doc
11	Inhalt Rektum	Inhalt ab Zäkumeinmündung
15	Leber	gesamtes Organ ohne Gallenblase
		Kalb + Schwein
1	Inhalt kaudales Jejunum	10-20 cm langes Stück aus 4. Fünftel Dünndarmkranz
2	SH kaudales Jejunum	10-20 cm langes Stück aus 4. Fünftel Dünndarmkranz
4	Inhalt Ileum	zwischen Ileozäkalband und Zäkumeingang
5	SH Ileum	zwischen Ileozäkalband und Zäkumeingang
7	Inhalt Zäkum	3-5 g Inhalt
8	SH Zäkum	Schleimhautgeschabsel gesamte Zäkumoberfläche
11	Inhalt Rektum	3-5 g
12	kaudale Jejunal-lymphknoten.	3-5 g aus Drainagebereich Probe 2
13	Ileumlymphknoten	3-5 g aus Drainagebereich Probe 5
15	Leber	3-5 g Gewebe aus rechtem + linkem Leberlappen

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Herrn **PD Dr. H. Nattermann** für die engagierte, stets freundschaftliche und sehr flexible Betreuung dieses in Zusammenarbeit mit dem „Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin“, Fachbereich Jena, formulierten Themas während der vergangenen 3 Jahre.

Herr **Prof. Dr. habil. H. Meyer** ermöglichte mir die Durchführung aller experimentellen Untersuchungen am „Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin“, Fachbereich Jena, „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen“. Herrn **Prof. Dr. G. Steinbach** danke ich besonders für seine fürsorgliche und sehr geduldige Hilfe bei der Aufarbeitung, Strukturierung und statistischen Auswertung der Versuchsdaten, seine Beratung während der Niederschrift und die zur Verfügungstellung des mathematischen Modells zur Quantifizierung der Wirtsadaptation. Die immerwährenden kritischen Fragen, Anmerkungen, Hinweise und Unterstützung von Herrn **Dr. U. Methner** in Vorbereitung und Durchführung der Versuche haben ebenso wie die großartige logistische Unterstützung von Frau **Dr. P. Reinhold PhD** zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Eine hervorragende Unterstützung erhielt ich von den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des BgVV, Fachbereich Jena, aus der Bibliothek, der Abteilung Nährboden und der Tierhaltung, die mir sowohl bei der Beschaffung umfangreicher Literatur als auch bei der Bereitstellung einer großen Anzahl mikrobiologischer Nährmedien und bei der Betreuung der Versuchstiere stets zuverlässig zur Seite standen. Stellvertretend für alle gilt mein besonderer Dank Frau **S. Keiling**.

Lebenslauf

Lutz Lauterbach

- 22.03.1969 geboren in Jena (Thüringen)
- 1975-85 10-klassige Polytechnische Oberschule in Jena
- 1985-88 Berufsausbildung mit Abitur zum Zootechniker/Mechanisator
(Spezialisierung Schweineproduktion)
- 1988-90 Wehrdienst
- 09/90-12/95 Studium der Veterinärmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
und der Freien Universität Berlin
- 12/95 Staatsexamen und Approbation als Tierarzt
- 01/96-10/98 Promotion am Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der
Freien Universität Berlin und dem „Bundesinstitut für
gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin“, Bereich 4
„Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen“, Jena
- seit 01/98 Mitarbeiter IAMS Pet Food GmbH & Co. KG