

1. Einleitung

Die Entwicklung und Charakterisierung von Mausmodellen erfährt in der biomedizinischen Forschung eine immer größer werdende Bedeutung. Für die Charakterisierung, die Verwendung und die Interpretation dieser Mausmodelle sind umfassende Kenntnisse über die verwendeten Inzucht-Mausstämme und Mausmutanten erforderlich. Durch den unterschiedlichen genetischen Hintergrund der Tiere liegen hier stammspezifisch z.T. gravierende Unterschiede vor. Außerdem sind viele Eigenschaften der eingesetzten Versuchstiere bislang nur unzureichend bekannt.

Im Rahmen des Projektes EUMORPHIA, welches durch die Europäische Gemeinschaft unterstützt wird, findet zur Vervollständigung dieser Basiskennnisse eine Phänotypisierung der Inzucht-Mausstämme und Mausmutanten für alle Organsysteme statt, um Mausmodelle besser charakterisieren zu können, die zum Verständnis humaner Physiologie und Pathologie beitragen können.

Das Ziel dieser Studie im Rahmen der Infection Challenge Platform (ICP) als Teil des EUMORPHIA Projektes war eine Vervollständigung der Daten zur grundlegenden Immun- und Phänotypisierung von Inzucht-Mausstämmen unter Infektionsbedingungen. Der Fokus lag auf einer umfassenden histopathomorphologischen Untersuchung des aboralen Dünndarmes von vier in ihrem genetischen Hintergrund verschiedenen Wildtyp-Mausstämmen (C57BL/6J^{OlaHsd}, BALB/c^{OlaHsd}, 129P₂/^{OlaHsd} und C3H/He^{NHsd}) in Antwort auf eine orale *Yersinia (Y.) enterocolitica*-Infektion. Bei *Y. enterocolitica* handelt es sich um ein tier- und humanpathogenes, gramnegatives, fakultativ intrazelluläres, fakultativ anaerob wachsendes Bakterium.

Um die initialen Ereignisse der intestinalen Immunantwort auf eine orale, und damit dem natürlichen Infektionsweg entsprechenden, Infektion im Detail beurteilen zu können, wurde in dieser Studie der Yersinienstamm *Yersinia enterocolitica* E40, low-virulence strain, Serotyp O:9, Biotyp 2, isoliert 1995 in Belgien (klinisches Isolat) ausgewählt, dessen Infektion auf den Darm beschränkt bleibt. Auf diese Weise fand keine Beeinträchtigung der lokalen Immunantwort durch die Folgen einer systemischen Infektion statt.

In dieser Arbeit wurde eine umfassende histologische Charakterisierung und Quantifizierung der zellulären Immunreaktion im Dünndarm in Reaktion auf die Yersinieninfektion vorgenommen. Im Mittelpunkt der Untersuchungen stand die Feststellung der unterschiedlichen Ausprägungen und Charaktere der histopathologischen Veränderungen des Darmes zu den zwei Zeitpunkten der Untersuchung (drei und neun Tage post infectionem, p.i.). Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil der veränderten Peyerschen Platten (PP) ermittelt. Weiterhin wurde das Auftreten von Yersinienkolonien innerhalb des Dünndarmgewebes dokumentiert und quantifiziert, um eine typische Verbreitung von *Y. enterocolitica* in verschiedenen Gewebelokalisationen (Schleimhaut bzw. PP) aufzeigen zu können.

Vergleiche der beurteilten, qualitativen und quantitativen Parameter wurden zwischen den beiden Geschlechtern, den vier Inzucht-Mausstämmen und den unterschiedlichen Zeitpunkten angestellt. Auf diese Weise konnten grundlegende Erkenntnisse zur unterschiedlichen Antwort der verschiedenen Inzucht-Mausstämme auf *Y. enterocolitica* gewonnen und somit

„Rangfolgen“ sowohl der Resistenz als auch der Immunität der vier untersuchten Mausstämmen vorgenommen werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass neben quantitativen Unterschieden z.T. auch erhebliche qualitative Unterschiede in den Reaktionsmustern vorlagen.

Als weiterer Teil dieser Studie sollten mögliche Faktoren als Gründe für unterschiedliche Antworten der Inzuchtstämmen auf eine orale *Y. enterocolitica*-Infektion diskutiert werden. Sowohl Ursachen für stammspezifische Variationen, die im unterschiedlichen genetischen Hintergrund zu vermuten sind, als auch Unterschiede zwischen den Geschlechtern und zwischen den Individuen innerhalb eines Stammes wurden in diesem Zusammenhang betrachtet.