

3. Eigene Arbeiten

3.1 Arbeitshypothese, Zielsetzung und Vorgehensweise

Arbeitshypothese

Der spezifische genetische Hintergrund der unterschiedlichen Inzucht-Mausstämme ist in vielen Forschungsgebieten verantwortlich für verschiedene Reaktionen der Mausstämme innerhalb der Versuche. Beispielsweise konnten in Infektionsversuchen unterschiedliche Empfänglichkeiten gegenüber bakteriellen, viralen und parasitären Erregern nachgewiesen werden (siehe Tabellen 1 bis 4 und 30 bis 32). Bekannt ist ebenfalls die abweichende Beantwortung einer Yersinieninfektion durch den unterschiedlichen genetischen Hintergrund der Mäuse. Cytokine werden in ungleicher Menge und Geschwindigkeit im Verlaufe der Infektion gebildet. Bei diesen Mausstämmen konnten unterschiedliche LD₅₀ nachgewiesen werden. Die Rekrutierung der Entzündungszellen in das infizierte Gewebe findet verschieden schnell und mit unterschiedlicher Zellzusammensetzung statt. Die Dominanz der an der Abwehr beteiligten CD4+ bzw. CD8+ T-Lymphozyten differiert zwischen den Mausstämmen, und manche Mausstämme sind in der Lage, die Yersinieninfektion effektiv zu bekämpfen, während diese bei anderen tödlich verläuft (siehe Kapitel 2.4, Seite 53). Diese bereits nachgewiesenen Unterschiede der Inzucht-Stämme lassen vermuten, dass auch auf histologischer Ebene Unterschiede in der Art und Ausprägung der Entzündungsreaktion als Reaktion auf eine *Y. enterocolitica*-Infektion und im Mechanismus der Resistenz und der Immunität zu finden sind. Diese Vermutung stellt die zentrale Arbeitshypothese des hier vorgestellten Projektes dar. In der Literatur wurden bisher keine unterschiedlichen Ausprägungen der Gewebeschädigungen und der entzündlichen Veränderungen des Gewebes zwischen den untersuchten Mausstämmen beschrieben.

Ziel

Diese Arbeit hat zum Ziel, Basiskennntnisse über verschiedene Inzucht-Mausstämme während einer oralen Infektion mit *Y. enterocolitica* zu vervollständigen und auf histologischer Ebene qualitative und quantitative Unterschiede der Entzündungsreaktion bei den untersuchten, in ihrem genetischen Hintergrund verschiedenen Inzucht-Mausstämmen nachzuweisen. Weiterhin soll eine Reihung der untersuchten Mausstämme in Bezug auf die Quantität und Qualität der Entzündungsreaktion und Immunzellinfiltration sowie in Bezug auf die Ausbreitung der Yersinien und der Fähigkeit zur Elimination der Erreger anhand verschiedener Untersuchungsparameter erstellt werden.

Vorgehensweise

Zur Untersuchung der initialen Immunantwort der verschiedenen Inzucht-Mausstämme auf eine orale *Y. enterocolitica*-Infektion wurde eine umfassende histomorphologische Untersuchung des aboralen Drittels des Dünndarmes zu den Zeitpunkten drei und neun Tage p.i. durchgeführt. Vier verschiedene, gleichmäßig über die Darmprobe verteilte, in Längsrichtung

der Darmprobe verlaufende Ebenen wurden entlang der Swiss-roles des Dünndarmes untersucht. Swiss-roles stellen schneckenförmig aufgerollte Darmproben dar (siehe Abbildung 3, Seite 74). Die Untersuchung fand von oral nach aboral statt. Es wurden qualitative und quantitative Kriterien in der gesamten Darmwand mit besonderer Beachtung der Schleimhaut und der PP beurteilt. Auf diese Weise wurde angestrebt, alle PP und Kolonien im jeweils zu untersuchenden Darmabschnitt zu erfassen.

Eine Untersuchung der Darmproben drei Tage p.i. diente u.a. dem Nachweis einer stattgefundenen Infektion. Nach Ergebnissen früherer Arbeiten war zu diesem Zeitpunkt deutlich eine Infektion bei den verschiedenen Mausstämmen nachweisbar, während verschiedene Mausstämme zu späteren Zeitpunkten bereits eine Beseitigung der Infektion erreichten (AUTENRIETH et al., 1993b). Nur eine einzige Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. neun Tage p.i., hätte in der vorliegenden Studie nicht sicherstellen können, dass eine Infektion tatsächlich stattgefunden hat. Im Falle eines unveränderten Gewebes nach neun Tagen p.i. wäre offen geblieben, ob es sich um eine Beseitigung der Infektion durch eine effektive Immunabwehr der jeweiligen Maus gehandelt, oder ob gar keine Infektion stattgefunden hat. Der Zeitpunkt drei Tage p.i. der Untersuchung wurde außerdem gewählt, um die frühen Stammesunterschiede der Inzucht-Mäuse in der Reaktion auf *Y. enterocolitica* zu dokumentieren. HANCOCK et al. (1986) beobachteten in den ersten 48 Stunden der Infektion keine Unterschiede im Bakterienwachstum. Eine differente Immunantwort der Mausstämme ist daher vermutlich erst am dritten Tag der Infektion zu erkennen. Ab dem achten Tag p.i. beobachteten AUTENRIETH et al. (1993b) große Stammesunterschiede der Infektion. In der vorliegenden Studie wurde deshalb die zweite Untersuchung zum Stammesvergleich zu einem der Studie von AUTENRIETH vergleichbaren Untersuchungszeitpunkt, d.h. neun Tage p.i., durchgeführt.

Die Mausstämme C57BL/6, BALB/c, 129 und C3H wurden für die vorliegende Studie ausgewählt, da sie zu den am häufigsten in der biomedizinischen Forschung eingesetzten Mausstämmen gehören. Für sie ist daher die Erfassung weiterer Basisdaten von besonderer Bedeutung. Innerhalb von *Yersinia*-Mausmodellen wurden bislang vor allem die Stämme C57BL/6 und BALB/c infiziert. C57BL/6 gilt als resistent, BALB/c als suszeptibel (AUTENRIETH et al., 1994; BOHN et al., 1994; HANCOCK et al., 1986; BOHN et al., 1998a; HANDLEY et al., 2004). Weiterhin sind in früheren Arbeiten Untersuchungen zur Infektion von 129X1/Svj und 129/Sv/Ev durchgeführt worden (HANDLEY et al., 2004; BOHN et al., 1998a; BOHN et al., 1998b; DUBE et al., 2001). Hier wurde festgestellt, dass der Stamm 129 intermediär suszeptibel ist. Der Stamm C3H dagegen wurde in Untersuchungen zu *Y. enterocolitica* nur vereinzelt und ohne systematische Untersuchungen zu histologischen Veränderungen eingesetzt (SING et al., 2002a). In der vorliegenden Studie wurden umfassende, ergänzende und neue Informationen über die histologischen Veränderungen der bereits eingehend untersuchten Mausstämme C57BL/6 und BALB/c dargestellt. Außerdem wurden grundlegend neue Erkenntnisse über die bislang wenig in *Yersinia*-infektionen untersuchten Mausstämme C3H und 129 gewonnen. Über die Immunität der vier verschiedenen Inzuchtstämme wurden ebenfalls grundlegende, neue Erkenntnisse gewonnen, die in dieser Ausführlichkeit und in diesem Zusammenhang in der Literatur bislang nicht beschrieben sind.

Um auf dem Feld der bakteriellen Mausinfektionen mit gramnegativen, fakultativ intrazellulären Stäbchen weitere Basisdaten zu sammeln, wurde für diese Arbeit

Y. enterocolitica ausgewählt. Für dieses Bakterium existieren bereits eine Reihe etablierter Mausinfektionsmodelle (siehe Tabelle 34 im Anhang). Als Infektionsweg wurde die orale der parenteralen Infektion vorgezogen. Die orale, experimentelle Infektion entspricht am ehesten der natürlichen Infektion und löst somit eine Infektabwehr der Mäuse aus, die mit der natürlichen Infektion zu vergleichen ist. Als Yersinienstamm wurde ein klinisches Isolat (isoliert 1995 in Belgien) von *Y. enterocolitica* E40, einem low-virulence strain, vom Serotyp O:9 und Biotyp 2 verwendet. Die Infektion dieses wenig pathogenen Stammes konnte von den Mäusen auf den Darm beschränkt werden. Auf diese Weise traten keine Beeinträchtigungen der initialen Immunantwort auf, beispielsweise durch eine systemische Infektion, sondern es konnte davon ausgegangen werden, dass die beobachteten Veränderungen im direkten Zusammenhang mit der lokalen Infektion des Darmes standen.

Bei der Darmprobe handelte es sich um das aborale Drittel des Dünndarmes (aborales Jejunum und gesamtes Ileum), da auch in Studien anderer Arbeitsgruppen die stärksten Veränderungen aufgrund der Infektion in diesem Abschnitt angetroffen wurden (CARTER, 1975a). Der aborale Dünndarm wird damit als Zielorgan oraler Yersinieninfektionen angesehen. Die Lokalisation der Bakterienkolonien wurde bisher vor allem in den PP des aboralen Ileums beschrieben. Das Augenmerk auf Veränderungen und das Vorkommen von Kolonien wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch zusätzlich auch auf die Darmschleimhaut gelegt. Ein Vergleich des Auftretens der Yersinien in den PP und der Schleimhaut wurde daher angestellt, um das typische Vorkommen der Bakterienkolonien zu lokalisieren.

Für die Erstellung einer Reihung der untersuchten Inzucht-Mausstämme in ihrer Empfänglichkeit und ihrer Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* wurden Ergebnisse von Untersuchungen zu verschiedenen Parametern verwendet. Einerseits spielten qualitative Veränderungen eine Rolle in der Beurteilung (siehe Kapitel 3.3.2, ab Seite 82). Das Ausmaß sowie der Charakter der Gewebeschädigungen wurden über den Verlauf der Infektion hinweg beurteilt. Des Weiteren war die Ausprägung der Entzündungsreaktion mit den beteiligten Zellen und die Fähigkeit der effektiven Immunantwort oder sogar Defektheilung im Verlaufe der Infektion von Interesse. Vergleiche wurden sowohl zwischen den Inzucht-Stämmen als auch innerhalb der Stämme zwischen den beiden Geschlechtern angestellt. Zur Verdeutlichung wurden die prozentualen Anteile der verschiedenen Entzündungscharaktere der veränderten PP und das Vorkommen von Granulationsgewebe und Plasmazellinfiltrationen ermittelt. Andererseits wurde anhand von quantitativen Parametern die Empfänglichkeit der untersuchten Mausstämme eingeordnet. Die Zahl der Yersinienkolonien wurde insgesamt und in den unterschiedlichen Lokalisationen (PP und Schleimhaut) zu den zwei Untersuchungszeitpunkten quantifiziert. Weiterhin wurde der Prozentsatz der veränderten PP mit und ohne Bakterienkolonien sowie das Ausmaß der Veränderungen in den PP ermittelt. Zur Beurteilung der Fähigkeit der Beseitigung oder der effektiven Abwehr der Infektion und damit der Immunität wurden die Koloniezahlen, die Zahl der veränderten PP und der Entzündungsgrad zu den beiden Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen. Auch zwischen den Männchen und Weibchen und zwischen den unterschiedlichen Mausstämmen wurden Vergleiche angestellt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Untersuchte Mäuse

Die Durchführung von Versuchen an lebenden Tieren wurde am 28.11.2002 von der Bezirksregierung Braunschweig (Postfach 3247, 38022 Braunschweig) unter dem Aktenzeichen 509.42502/07-06.02 durch Dr. Uwe Zürner genehmigt. Die in dieser Studie untersuchten Mäuse wurden von der Firma Harlan Winkelmann GmbH (33176 Borcheln, Deutschland) bezogen. Es handelte sich dabei um die Inzuchtstämme C57BL/6J_{OlaHsd}, BALB/c_{OlaHsd}, 129P₂/_{OlaHsd} und C3H/He_{NHsd}, die bei der EInstellung mindestens sieben Wochen und zu Versuchsbeginn zwölf Wochen alt waren. Die in den Infektionsversuch eingehende Tierzahl betrug bei den Mausstämmen 129P₂/_{OlaHsd} und C3H/He_{NHsd} insgesamt jeweils 120 Tiere (jeweils 60 Weibchen und 60 Männchen) und bei den BALB/c_{OlaHsd}-Mäusen 122 Tiere (62 Weibchen und 60 Männchen). Bei letzterem Stamm wurden zwei Weibchen mehr infiziert als bei den zuvor genannten Stämmen, da sie für separate Untersuchungen seitens des HZI (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig) benötigt wurden. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine histomorphologische Untersuchung dieser beiden zusätzlichen Tiere vorgenommen, und die Ergebnisse flossen mit in diese Studie ein. Weiterhin wurde bei den C57BL/6J_{OlaHsd}-Mäusen auf die hohe Tierzahl der anderen Stämme verzichtet, so dass nur 80 Tiere (jeweils 40 Weibchen und 40 Männchen) mit *Y. enterocolitica* infiziert wurden. Es stellte sich heraus, dass mit dieser Tierzahl ähnlich repräsentative Ergebnisse erzielt werden konnten wie mit einer höheren Tierzahl. Die Anzahl der untersuchten Tiere inklusive der Kontrolltiere der jeweiligen Mausstämme zu den verschiedenen Zeitpunkten ist in Tabelle 8 dargestellt. Jedes Feld der Tabelle mit Tierzahlangaben bildet eine Versuchsgruppe.

| | Männchen | | Weibchen | |
|---------------------------|---|---|---|---|
| | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. |
| C57BL/6OlaHsd | 20 Tiere insgesamt, davon 2 Kontrollen |
| BALB/cOlaHsd | 30 Tiere insgesamt davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt, davon 3 Kontrollen | 32 Tiere insgesamt, davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt, davon 3 Kontrollen |
| 129P ₂ /OlaHsd | 30 Tiere insgesamt davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt, davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt, davon 3 Kontrollen |
| C3H/HeNHsd | 30 Tiere insgesamt davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt, davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt davon 3 Kontrollen | 30 Tiere insgesamt, davon 3 Kontrollen |

Tabelle 8: Übersicht über die Anzahl der insgesamt untersuchten Tiere und der Kontrolltiere

Die Tiere mit einem SPF-Status (NICKLAS, 1999) wurden vor und während des Versuches in einer Gruppengröße von vier bis fünf Tieren je Käfig nach Geschlechtern getrennt gehalten. Futter (autoklavierte Pellets als Alleinfutter für Ratten- und Mäuse-Haltung, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) und die Tränke (steriles Wasser) standen ad libitum zur Verfügung. Als Einstreu wurden sterile Holzspäne und Holzwolle verwendet. Die Käfige wurden separat belüftet (individual ventilated cages, IVC-Käfigsystem). Das in der Studie eingesetzte Personal zur Betreuung und regelmäßigen Untersuchung der Tiere war nach den Standards der Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA, FELASA Working Group on Accreditation of Laboratory Animal Science Education and Training, 2002) ausgebildet.

Die Kontrolltiere (siehe auch im Kapitel 3.2.4, Seite 73) wurden unter gleichen Bedingungen wie die infizierten Tiere, allerdings nach Infektion separiert, gehalten. Bildeten sie untereinander schon vor Versuchsbeginn eine Tiergruppe, wurden sie auch danach wieder im gleichen Käfig untergebracht. Waren sich die Tiere jedoch fremd, wurden sie weiterhin getrennt gehalten.

3.2.2 Verwendeter *Yersinia enterocolitica*-Stamm

Die Bakterien wurden von Prof. Dr. Guy Cornelis (Biozentrum, Abteilung Molekulare Mikrobiologie, 4056 Basel, Schweiz) in einer 25%igen Glycerol- BHI-Stammlösung (Brain Heart Infusion-Medium) mit Nalidixinsäurezusatz bezogen. Es handelt sich dabei um den Stamm *Yersinia enterocolitica* E40, low-virulence strain, Serotyp O:9, Biotyp 2, isoliert 1995 in Belgien (klinisches Isolat; Eigenschaften siehe Kapitel 2.2.10, ab Seite 41).

3.2.3 Infektionsversuch

Die Vorbereitung und Durchführung der Infektionsversuche der vier Inzucht-Mausstämme mit *Y. enterocolitica* (Kapitel 3.2.3 bis 3.2.5) fand im HZI der Abteilung Experimentelle Immunologie unter der Leitung von Dr. W. Müller durch Dr. U. Frischmann und Dr. A. Schippers statt.

Zur Eingewöhnung der Tiere an die Haltungsbedingungen im HZI und an die Tiergruppe innerhalb eines Käfigs betrug die Zeitspanne zwischen Einstallung und Versuchsbeginn mindestens eine Woche. Futter und Tränke standen bis zur Infektion zur freien Verfügung.

Zur Infektion wurden die Tiere fixiert und 200 µl des Inokulums (10^7 cfu *Y. enterocolitica*, cfu = colony forming units) mit einer Knopfkanüle oral in den Magen appliziert.

Die Mäuse wurden drei und neun Tage post infectionem (p.i.) in einem abgeschlossenen Becherglas unter einer ca. 30-40 sekündigen Zufuhr von 100%igem Kohlendioxid (CO₂) getötet.

3.2.4 Kontrollen

Den Kontrolltieren wurden statt des Bakterieninokulums 200 µl steriles PBS (Invitrogen GmbH, Karlsruhe) oral über die Knopfkanüle in den Magen appliziert.

Die Konzentration des Bakterieninokulums und die Sterilität der PBS-Lösung wurden kontrolliert, indem für die Verdünnungen der Infektionslösung (10^{-4} bis 10^{-6}) und die unverdünnte PBS-Lösung auf je drei LB-Agarplatten (Luria-Broth-Medium mit Antibiotikazusatz, siehe Anhang) nach Kultivierung die cfu bestimmt wurden. Als Ergebnis der cfu-Bestimmungen wurden für das Bakterieninokulum 10^7 cfu *Y. enterocolitica*/200 µl und für die PBS-Lösung keine cfu *Y. enterocolitica*/200 µl erwartet.

3.2.5 Sektion

Blutentnahme

Zunächst erfolgte eine sterile Entnahme von einer maximal möglichen Menge an kardialem Blut (100-500 µl), aus dem im weiteren Verlauf des Projektes eine umfassende Bestimmung der Serumproteine stattfinden (unter anderem Cytokine, Immunglobuline, Akute-Phase-Proteine) sollte. Dies ist nicht Gegenstand dieser Arbeit, sondern wurde vom HZI in Braunschweig in separaten Studien bearbeitet.

Organentnahme

Im Anschluss wurde die Bauchhöhle steril eröffnet und das Darmkonvolut entnommen. Zur Separierung des Dünndarmes wurden Schnitte direkt distal des Pylorus und oral des Caecums gesetzt.

Zur Bestimmung der cfu aus der Gesamtheit der PP/Tier auf LB-Agarplatten und der anschließenden Berechnung der cfu/einzelter PP und Tier wurden die PP im Bereich der ersten zwei Drittel des gesamten Dünndarmes (beinhaltete gesamtes Duodenum und orale

Hälfte des Jejunums) herauspräpariert und die cfu bestimmt. Dies ist ebenfalls nicht Gegenstand dieser Arbeit, sondern wurde vom HZI in Braunschweig bearbeitet.

Für die histologische Weiterbearbeitung (Gegenstand der vorliegenden Arbeit) wurde das restliche, aborale Drittel des gesamten Dünndarmes (beinhaltete aborales Jejunum und gesamtes Ileum) in Form von so genannten Swiss-roles (siehe Abbildung 3, Seite 74) in Gewebekapseln gelegt, die mit Filterpapier umgeben waren, damit die Probe möglichst eben ausgerichtet war. Die Technik von RUEHL-FEHLERT et al. (2003) wurde abgewandelt, indem der Darm ungeöffnet und ungespült in die Kapsel gelegt wurde. Zur Aufbewahrung und Fixierung des Gewebes lagerte die Kapsel mindestens 24 Stunden in 3%igem Formalin (CVH Chemie-Vertrieb, Hannover).

Weiterhin wurden Milz und Leber der Tiere steril entnommen, um nachfolgend die cfu aus der Milz/Tier bzw. der Leber/Tier auf LB-Agarplatten zu bestimmen. Die Koloniezahlbestimmung diente der Kontrolle der Begrenzung der Infektion auf den Darm. Das negative Ergebnis zeigte, dass keine systemische Infektion der Mäuse stattgefunden hatte. Dies ist nicht Gegenstand dieser Arbeit, sondern wurde vom HZI in Braunschweig in weiteren Studien bearbeitet.

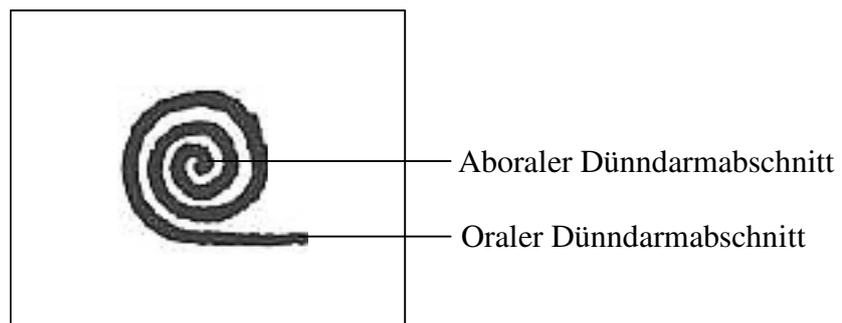


Abbildung 3: Form einer Swiss-role

3.2.6 Histologische Techniken

Anschließend erfolgte die automatische Paraffineinbettung (Pathcentre, Shandon, Frankfurt), bei der die Gewebekapseln sukzessiv in den unten genannten Reagenzien verblieben (siehe Tabelle 9). In einer aufsteigenden Alkoholreihe (Ethanol, 99%, CG-Chemikalien, Laatzten) wurde das Gewebe zunächst entwässert und dann in Paraffin eingebettet. Die Därme wurden schließlich in Metallkapseln gelegt und in flüssigem Paraffin ausgegossen. Die Blöcke erkalteten bei 4°C, so dass die Metallkapseln von den Paraffinblöcken abgelöst werden konnten. Die Blöcke wurden bei Zimmertemperatur gelagert.

Das Schema der automatischen Paraffineinbettung wird in Tabelle 9 dargestellt.

| <u>Reagenz</u> | <u>Verweildauer</u> |
|-------------------------|---------------------|
| 10%iges Formalin | 1 h |
| Leitungswasser | 45 min |
| 70%iges Ethanol | 45 min |
| 85%iges Ethanol | 45 min |
| 96%iges Ethanol | 2x 45 min |
| Isopropanol | 2x 1 h |
| Essigsäure-n-Butylester | 2x 1 h |
| Paraplast Plus | 4x 1 h bei 60°C |

Tabelle 9: Ablauf der automatisierten Entwässerung und Paraffineinbettung der formalinfixierten Darmproben

An einem Rotationsmikrotom (Mikrom, Heidelberg) wurden von den angefertigten Paraffinblöcken in vier verschiedenen, gleichmäßig über die Darmprobe verteilten Ebenen ca. 5 µm dicke Schnitte angefertigt, die in einem mit wenigen Tropfen Eiweißglycerin (Chroma, Münster) versetzten Wasserbad bei 40°C gestreckt und auf unbeschichtete Glasobjektträger (Engelbrecht, Edermünde) aufgezogen wurden. Die Schnitte wurden in einem Trockenschrank für 1 h bei 65°C getrocknet und bei Raumtemperatur horizontal aufbewahrt.

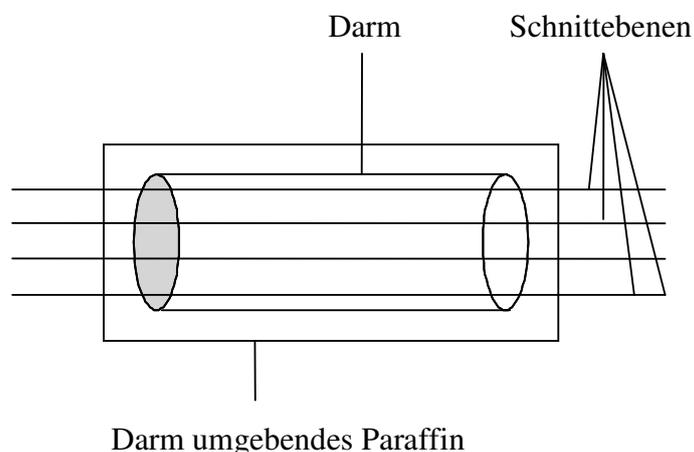


Abbildung 4: Darstellung der vier Schnittebenen durch die Darmprobe

Alle Gewebeschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (HE) histochemisch gefärbt. Die HE-Färbung der formalinfixierten Gewebeschnitte fand in dem automatischen Färbegerät Leica ST 4040 (Leica Microsystems Nussloch GmbH, Nussloch) statt. Die Schnitte wurden in

Roticlear® (Carl Roth, Karlsruhe) und einer absteigenden Alkoholreihe entparaffiniert und rehydriert und in Hämalan nach Mayer (Hämatoxylin, Merck, Darmstadt) gefärbt. Danach wurden die Schnitte in Leitungswasser gewaschen, mit Eosin (Merck, Darmstadt) gegengefärbt und in A. bidest. gespült. In einer aufsteigenden Alkoholreihe (Ethanol 99%, CG-Chemikalien, Laatzien) fand anschließend die Entwässerung statt. Zum Schluss gelangten die Schnitte in Essigsäure-n-Butylester (99% zur Synthese, Carl Roth KG, Karlsruhe). Im Anschluss an die histochemische Färbung wurden die Schnitte mit Roti®-Histokitt II (Carl Roth, Karlsruhe) vom Objektträger-Eindeckautomat Promounter RCM 2000 (Medite Medizintechnik, Burgdorf) eingedeckt.

3.2.7 Vorgehensweise und qualitative und quantitative Parameter bei der lichtmikroskopischen Untersuchung

Vorgehensweise

Alle vier Stufen der histologischen Darmschnitte der nach drei und neun Tagen p.i. getöteten Mäuse wurden gleichermaßen mit einem Binokular-Universalmikroskop (Axioplan; Fa. Carl Zeiss, Oberkochen) bei 100-facher Vergrößerung (vereinzelt bei 25-, 200- und 400-facher Vergrößerung) entlang der Swiss-roles des Dünndarmes von oral nach aboral auf qualitative und quantitative Kriterien hin in der gesamten Darmwand, mit besonderem Augenmerk auf die Schleimhaut und die PP, untersucht. Um das neue bzw. wiederholte Auftreten der PP und Bakterienkolonien in den vier verschiedenen Anschnittebenen differenzieren zu können und um eine doppelte Registrierung der weiter unten aufgeführten beurteilten Parameter zu vermeiden, wurden die Kolonien mit einzelnen Ziffern nummeriert, die PP mit eigenen Großbuchstaben versehen und die Lokalisation der Kolonien und PP innerhalb der Swiss-roles auf dem Objektträger gekennzeichnet. Anschließend wurden die Ergebnisse in Tabellenform dokumentiert. Die Angaben erfolgten zunächst je beurteilter Schnittebene.

Im Anschluss wurde eine endgültige, über die vier Ebenen zusammenfassende Beurteilung durchgeführt, bei der alle auftretenden Charaktere der entzündlichen Veränderungen wie auch das Vorkommen von Plasmazellinfiltraten und beginnender Granulationsgewebsbildung sowie Nebenbefunde in die Diagnose eingingen. Als zusammenfassender Schweregrad der Veränderungen jeder einzelnen PP wurde der höchste, in ihr auftretende Grad verwendet, der in den vier Ebenen zu erkennen war. Als Verteilungsmuster wurde die am häufigsten zu beobachtende Verteilung der histomorphologischen, entzündlichen Veränderungen in den PP in den vier Anschnitten gewählt. Quantitative Angaben über die Bakterienkolonien in den verschiedenen Lokalisationen und die beurteilten Parameter in Bezug auf die PP wurden je Tier und im Anschluss je Versuchsgruppe zusammengefasst.

Histopathologie (qualitative Merkmale)

In den veränderten Bereichen des Darmes wurde der Charakter der entzündlichen Veränderungen bestimmt. Hierbei wurde je nach vorkommender, dominierender Zellart unterschieden zwischen eitriger, nekrotisierender, histiozytärer, eitrig-nekrotisierender, eitrig-

histiozytärer bzw. eitrig-nekrotisierend-histiozytärer Entzündung. Z.T. traten Ulzerationen auf. Waren Plasmazellinfiltrate zu erkennen, wurden diese separat aufgeführt.

Das Ausmaß der Veränderungen und damit vor allem der Grad der Entzündungen wurde einerseits durch die Menge der infiltrierenden, an der Entzündung beteiligten Entzündungszellen, andererseits an der Größe des veränderten Gewebebezirkes im Verhältnis zum unbeeinträchtigten Gewebe, wie auch durch die Anzahl der beteiligten Gewebsschichten des Darmes an der Veränderung eingeteilt in geringgradige, mittelgradige bzw. hochgradige Veränderungen des Darmes.

Weiterhin wurde auf das Verteilungsmuster der Veränderungen geachtet. Dabei konnten fokal, multifokal und diffus auftretende Alterationen unterschieden werden.

Die zeitliche Einordnung der Veränderungen erfolgte über das Vorhandensein von typischen Merkmalen der Granulationsgewebsbildung, wie dem Vorkommen von Fibroblasten, Fibrozyten und der Kapillarsprossung, und der Defektheilung, die Zeichen für eine effektive und bereits weiter vorangeschrittene und damit je nach Fortschreiten chronische Immunabwehr sind. Fehlen diese Strukturen, ist von einem akuten Entzündungsprozess auszugehen.

In den Darmabschnitten wurde des Weiteren das Vorhandensein von Yersinienkolonien untersucht. Die Bakterien waren eindeutig an ihrer basophilen Anfärbung und der kokkoiden bis stäbchenförmigen Gestalt zu erkennen. Sie traten zumeist in massenhafter Aggregation (Kolonie) umgeben von neutrophilen Granulozyten auf. Die Lokalisation der Bakterienkolonien im ersten, zweiten bzw. dritten Drittel der Darmprobe (von oral nach aboral) wurde dokumentiert. Außerdem wurde bei der Lokalisation der Kolonien unterschieden zwischen dem Auftreten der Bakterien innerhalb der PP bzw. in der Darmschleimhaut. Yersinien, die nur im Darmlumen und ohne ersichtliche, entzündliche Gewebsbeteiligung in Form von Entzündungen und/oder Ulzerationen zu erkennen waren, gingen nicht mit in die Beurteilung ein. Bakterienansammlungen, deren Abstand ($<100\ \mu\text{m}$) im histologischen Schnitt zueinander so gering war, dass anzunehmen war, dass es sich um dieselbe Kolonie handelte, deren Ausläufer mehrmals angeschnitten worden waren, wurden als eine Kolonie gezählt.

Weitere histopathomorphologische Befunde wurden als Nebenbefunde separat aufgeführt.

Quantitative Merkmale

Als quantitative Merkmale gingen folgende Parameter in die Beurteilung ein:

Anzahl der Yersinienkolonien

Differenziert nach dem Auftreten der Kolonien innerhalb der Schleimhaut oder den PP wurde die Anzahl der Kolonien pro Tier gezählt. Weiterhin wurde festgestellt, in welchem Drittel der jeweiligen Dünndarmprobe die Kolonien auftraten. Ab einem Abstand von ca. $\geq 100\ \mu\text{m}$ wurde davon ausgegangen, dass es sich um verschiedene Yersinienkolonien handelte. Zwischen den Bakterienansammlungen musste sich neben den Entzündungszellinfiltraten und Ulzerationsarealen zusätzlich unverändertes Gewebe befinden.

- Anzahl der Kolonien gesamt/Tier
- Anzahl der Kolonien in den PP/Tier
- Anzahl der Kolonien in der Schleimhaut/Tier
- Anzahl der Kolonien im 1./2./3. Drittel der Dünndarmprobe

Je Versuchsgruppe wurde im Anschluss die gesamte, absolute Anzahl der Kolonien je Lokalisation als Summe der Einzeltiere je Versuchsgruppe bestimmt und durch die Anzahl der infizierten Tiere der jeweiligen Versuchsgruppe geteilt. Die Angabe der Yersinienkolonienzahl erfolgte danach als „Anzahl der Kolonien gesamt je Tier“ und „Anzahl Kolonien in der Schleimhaut je Tier“ für die jeweiligen Versuchsgruppen. Beim Parameter „durchschnittliche Anzahl der Kolonien in einer PP“ wurde jeweils die Summe der Kolonien in den PP der Einzeltiere einer Versuchsgruppe auf die Anzahl der je Versuchsgruppe vorhandenen gesamten PP bezogen. Die Angabe dieses Parameters erfolgte pro PP.

Anzahl der Peyerschen Platten gesamt

In diese Zählung gingen pro Tier und im Anschluss in der Summe der Einzeltiere je Versuchsgruppe sowohl die veränderten (mit Yersinienkolonie und ohne) als auch die unveränderten PP ein.

Anzahl der veränderten Peyerschen Platten

Differenziert nach dem Auftreten oder Fehlen von Yersinienkolonien in den veränderten PP wurde die Anzahl der veränderten PP pro Tier gezählt.

- Anzahl der veränderten PP gesamt/Tier
- Anzahl der veränderten PP ohne Kolonie/Tier
- Anzahl der veränderten PP mit Kolonie/Tier

Innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen wurde daraufhin die Anzahl der veränderten PP insgesamt, mit Kolonie bzw. ohne Kolonie durch Summierung der Werte der Einzeltiere bestimmt.

Prozent der veränderten Peyerschen Platten

Einerseits wurde in dieser Quantifizierung das Verhältnis der insgesamt veränderten PP (mit und ohne Kolonien) pro Tier zu den insgesamt vorhandenen PP (verändert und unverändert) pro Tier durchgeführt. Andererseits wurde differenziert, wie viel Prozent der veränderten PP je Tier mit bzw. ohne Yersinienkolonien auftraten.

- Prozent der veränderten PP an den gesamten PP/Tier
- Prozent der veränderten PP ohne Kolonie an den gesamten veränderten PP/Tier
- Prozent der veränderten PP mit Kolonie an den gesamten veränderten PP/Tier

Anschließend wurden jeweils die insgesamt veränderten PP (mit und ohne Kolonien) und die insgesamt vorhandenen PP (verändert und unverändert) der Einzeltiere je Versuchsgruppe aufaddiert, um die Prozentwerte der insgesamt veränderten PP an den insgesamt vorhandenen PP zu erhalten. Weiterhin wurden jeweils die PP mit Kolonie bzw. ohne Kolonie der Einzel-

tiere je Versuchsgruppe addiert, um den prozentualen Anteil der PP mit bzw. ohne Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP zu errechnen. Die Prozentangabe der veränderten PP insgesamt sowie die Prozentangabe der veränderten PP mit und ohne Yersinienkolonie erfolgte pro PP.

Entzündungsgrad der veränderten Peyerschen Platten

Die unterschiedlich stark ausgeprägten, entzündlichen Veränderungen der jeweiligen PP wurden für die veränderten PP mit oder ohne Bakterienkolonie(n) je Tier getrennt betrachtet und der mittlere Entzündungsgrad der veränderten PP je Tier ermittelt.

- Entzündungsgrad der veränderten PP ohne Kolonie/Tier (gering- bis hochgradig, siehe Kapitel 3.2.7, Histopathologie, Seite 76)
- Entzündungsgrad der veränderten PP mit Kolonie/Tier (gering- bis hochgradig, siehe Kapitel 3.2.7, Histopathologie, Seite 76)

Anschließend wurden die Werte für die jeweilige Versuchsgruppe angegeben. Dazu wurde der Entzündungsgrad semiquantitativ klassifiziert, wie in Tabelle 10 zu erkennen ist. Der mittlere Entzündungsgrad der veränderten PP je Einzeltier der jeweiligen Versuchsgruppen wurde aufaddiert und durch die Anzahl der Tiere der Versuchsgruppe, deren PP verändert waren, geteilt, um den mittleren Entzündungsgrad der veränderten PP je Versuchsgruppe zu ermitteln.

| <u>Entzündungsgrad</u> | <u>Zugewiesener Zahlenwert</u> |
|---------------------------|--------------------------------|
| unverändert | 0 |
| geringgradige Veränderung | 1 |
| mittelgradige Veränderung | 2 |
| hochgradige Veränderung | 3 |

Tabelle 10: Semiquantitative Klassifizierung der Entzündungsgrade der veränderten PP

Prozent der einzelnen Entzündungscharaktere der veränderten Peyerschen Platten

Innerhalb der Gruppe der veränderten PP wurde pro Maus quantifiziert, welchen entzündlichen Charakter die histopathomorphologischen Veränderungen aufwiesen (eitrig, eitrig-nekrotisierend, eitrig-histiozytär, eitrig-nekrotisierend-histiozytär). Anschließend wurden für jedes Einzeltier der verschiedenen Versuchsgruppen die insgesamt veränderten PP (mit und ohne Kolonien) aufaddiert und so die prozentualen Anteile der jeweiligen Entzündungen in den PP an den gesamten veränderten PP je Einzeltier errechnet.

- Prozent der eitrig veränderten PP an den gesamten veränderten PP/Tier
- Prozent der eitrig-nekrotisierend veränderten PP an den gesamten veränderten PP/Tier
- Prozent der eitrig-histiozytär veränderten PP an den gesamten veränderten PP/Tier
- Prozent der eitrig-nekrotisierend-histiozytär veränderten PP an den gesamten veränderten PP/Tier

Um weiterhin je Versuchsgruppe den prozentualen Anteil der jeweiligen Entzündungscharaktere in den veränderten PP an den insgesamt veränderten PP zu errechnen, wurden die Einzelwerte für das Vorkommen der einzelnen Entzündungscharaktere in den veränderten PP der Tiere jeweils einer Versuchsgruppe addiert.

Die Summe der vier in dieser Studie beobachteten einzelnen Entzündungscharaktere ergibt 100%. Zusätzlich zu den oben genannten vier vorherrschenden Entzündungstypen waren jedoch auch eine bereits beginnende Granulationsgewebsbildung, Plasmazellinfiltrationen oder auch als Nebenfunde einzuordnende Veränderungen zu beobachten. Diese wurden separat quantifiziert und aufgeführt.

Prozent der veränderten Peyerschen Platten mit Plasmazellinfiltration an den gesamten veränderten Peyerschen Platten

Ziel dieser Untersuchung war es, festzustellen, wie viel Prozent der veränderten PP pro Tier Plasmazellinfiltrate zeigten. Die Plasmazellen traten häufig zusätzlich zu den oben genannten entzündlichen Veränderungen auf und wurden daher separat quantifiziert. Das Vorkommen von Plasmazellinfiltrationen der Einzeltiere wurde je Versuchsgruppe im Anschluss addiert und auf die Summe der veränderten PP je Versuchsgruppe bezogen. Die Angabe des prozentualen Vorkommens von Plasmazellinfiltrationen in den veränderten PP für jede Versuchsgruppe erfolgte pro veränderte PP.

Prozent der veränderten Peyerschen Platten mit beginnender Granulationsgewebsbildung an den gesamten veränderten Peyerschen Platten

Ebenso fand, wie oben bereits erwähnt, eine Granulationsgewebsbildung häufig parallel zu den noch vorhandenen entzündlichen Prozessen statt, so dass die Feststellung des prozentualen Anteils der PP mit beginnender Granulationsgewebsbildung innerhalb der Gruppe der veränderten PP getrennt von den oben genannten Zählungen durchgeführt wurde. Auch hier erfolgte die Quantifizierung zunächst für jedes Einzeltier. Anschließend wurde das Vorkommen von beginnender Granulationsgewebsbildung der Einzeltiere je Versuchsgruppe addiert und auf die Summe der veränderten PP je Versuchsgruppe bezogen. Die Angabe des prozentualen Vorkommens von Granulationsgewebe in den veränderten PP für jede Versuchsgruppe erfolgte pro veränderte PP.

3.2.8 Statistische Auswertung

Um repräsentative Daten für die jeweiligen Versuchsgruppen zu erhalten (Versuchsgruppen siehe Kapitel 3.2.1., Seite 71), wurden die Werte der Einzeltiere gruppenweise zusammengefasst und statistische Daten (Summen, Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, etc.) mithilfe des Programms Excel (Microsoft, Version Windows XP Professional) erhoben.

Ein Test auf Normalverteilung der erhobenen Daten wurde mithilfe des Anderson-Darling-Tests durchgeführt, bei dem die angenommene Hypothese der Normalverteilung der Daten abgelehnt wird, wenn $p \leq 0,25$.

Zur Feststellung signifikanter Unterschiede der Daten innerhalb und zwischen den eingeteilten Versuchsgruppen wurde bei zwei Variablen der Wilcoxon-Test angewendet (Zwei-Stichprobentest), im Falle von mehr als zwei Variablen der Kruskal-Wallis-Test. Bei beiden Tests wurde die Hypothese der nicht signifikant unterschiedlichen Werte abgelehnt, wenn $p < 0,05$ ($p < 0,05$ signifikant; $p < 0,01$ hoch signifikant; $p < 0,001$ höchst signifikant). Folgende Varianzanalysen wurden durchgeführt:

Test auf Signifikanz der Werte

- zwischen Männchen und Weibchen (je Stamm, je Zeitpunkt)
- zwischen Stämmen insgesamt (je Geschlecht, je Zeitpunkt)
- zwischen zwei Stämmen (immer zwei Stämme im Vergleich zueinander, keine Geschlechtertrennung, aber Unterscheidung je Zeitpunkt)
- zwischen verschiedenen Zeitpunkten T3 und T9 (je Stamm, je Geschlecht)
- zwischen verschiedenen Zeitpunkten T3 und T9 (keine Geschlechtertrennung, aber Unterscheidung je Stamm)
- für die Differenzen zwischen der Anzahl der Yersinienkolonien in den PP und der Schleimhaut (je Stamm, je Geschlecht) und
- für die Differenzen zwischen der Anzahl der Yersinienkolonien in den PP und der Schleimhaut (je Stamm, ohne Geschlechtertrennung).

3.2.9 Grafische Darstellung

Die histopathomorphologischen Ergebnisse wurden beispielhaft digital fotografiert (Colorview II; SIS, Münster und Fotomikroskopaufsatz Axiophot; Fa. Carl Zeiss, Oberkochen).

Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse und Daten wurden folgende Computerprogramme von Microsoft, Version Windows XP Professional verwendet: Excel (Tabellen, Diagramme), Word (Tabellen), Powerpoint (Grafiken, Abbildungen).

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Normalverteilung der Daten

Im Vorfeld der Untersuchungen war davon auszugehen, dass die erzeugte Datenmenge normal verteilt sein würde. Dies war der Fall bei *Yersinia*-Infektionen in anderen Mausinfektionsmodellen (siehe im Kapitel 2.4, ab Seite 53). In dieser Arbeit wurden die Gruppen unterteilt in die vier Mausstämme (C57BL/6OlaHsd, BALB/cOlaHsd, 129P₂/OlaHsd, C3H/HeNHsd), die zwei Geschlechter (Männchen und Weibchen) und in die zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkte (drei und neun Tage p.i.). Insgesamt ergab dies 16 Gruppen. Je Untersuchungsgruppe lag in sich gleiches genetisches Material durch die Verwendung von Inzucht-Mausstämmen und homogenen Bakterienkolonien vor. Dennoch traten innerhalb der Versuchsgruppen große interindividuelle Schwankungen auf. Bei manchen Individuen einer Gruppe war keine Infektion festzustellen, während andere Tiere der gleichen Gruppe bis zu hochgradige Veränderungen zeigten und Kolonien in der Schleimhaut und/oder den PP aufwiesen. Auch die Anzahl der Kolonien insgesamt sowie differenziert betrachtet in den PP und der Schleimhaut, die Anzahl der betroffenen PP und der Grad ihrer Veränderung fielen individuell unterschiedlich aus. Es konnten ebenfalls bei der Untersuchung eines Tieres intraindividuelle Schwankungen der beobachteten Untersuchungsparameter auftreten. Es lagen Variationen im Grad der Veränderungen und in der Zahl der Kolonien zwischen den verschiedenen PP bzw. den betroffenen Schleimhautarealen vor. Die qualitativen Veränderungen der PP variierten zwar inter- und intraindividuell in ihrem Ausmaß und in der leicht unterschiedlichen Zellbeteiligung innerhalb der Alterationen. Dennoch war je Gruppe eine eindeutige, einheitliche Grundqualität der Veränderung feststellbar (siehe Kapitel 3.3.2, Seite 82).

3.3.2 Histomorphologie (qualitative Veränderungen)

Yersinien

Innerhalb der untersuchten, HE-gefärbten Dünndarmproben der infizierten Mäuse konnten sowohl nach drei als auch nach neun Tagen p.i. Yersinien nachgewiesen werden. Sie stellten sich als kleine, kokkoide bis stäbchenförmige, basophile Strukturen in mehr oder weniger massenhafter Aggregation, den so genannten Kolonien, dar. Die Bakterien konnten sowohl in der Schleimhaut als auch in den PP gefunden werden. Letztere waren bei allen Stämmen häufiger betroffen. Bei intaktem Darmepithel lagen die Yersinienkolonien zumeist direkt unter dem Darmepithel, in den PP im Bereich des Domes. Sie waren umgeben von einem Wall neutrophiler und eosinophiler Granulozyten sowie je nach Inzucht-Mausstamm umgeben von mehr oder weniger Makrophagen. War das Darmepithel nicht mehr intakt, wurden die Yersinienkolonien oft durch Entzündungszellinfiltrate zersprengt und zusammen mit Entzündungszellen und Zelldetritus ins Darmlumen abgegeben. Die genannten Zellinfiltrate konnten auch unabhängig von Bakterienkolonien nachgewiesen werden. Im Bereich dieser Zellinfiltrate konnte oftmals vermutet werden, dass anschnittsbedingt die Yersinienkolonien nicht sichtbar, jedoch in den jeweiligen Lokalisationen in einer anderen Ebene des Darmes vorhanden waren. Die individuelle und in den verschiedenen Läsionen anzutreffende Variation der Yersinienkoloniegröße war bei den unterschiedlichen Mausstämmen ähnlich.

Zudem variierte die Koloniegröße anschnittsbedingt z.T. erheblich. Die Häufigkeit des Auftretens der Yersinienkolonien schwankte bei den untersuchten Inzucht-Mausstämmen. In Kapitel 3.3.3.2 (Seite 82) wird auf diesen quantitativen Aspekt im Detail eingegangen.

Gewebeschäden

Schädigungen des Gewebes konnten in einen direkten Zusammenhang mit der Yersinieninfektion gebracht werden. Die Veränderungen traten vor allem in den PP aber auch in reinen Darmschleimhautbezirken ohne assoziiertes lymphatisches Gewebe auf. Dabei waren kleine Bereiche mit Epithelverlust bis hin zu großflächigen, bis zu 1-2 mm im Durchmesser großen Ulzerationen an der Epitheloberfläche zu beobachten. Diese Defekte traten teilweise nur oberflächlich auf, betrafen aber zumeist in Verbindung mit großflächigeren Oberflächendefekten auch tiefere Gewebsschichten. Im Bereich der Ulzera wurden Entzündungszellen, Yersinien und Detritus ins Darmlumen abgegeben. Es wurden jedoch nicht immer Yersinien in diesen Arealen nachgewiesen. Die auftretenden Ulzerationen waren in Bezug auf ihre Größe und Struktur nicht unterschiedlich zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen. Sie wurden stamm- und geschlechtsübergreifend als sehr ähnlich festgestellt. Mit der Gewebezerstörung traten auch Kolliquationsnekrosen auf. Diese waren besonders stark ausgeprägt in Bereichen massenhafter Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten. Im Zentrum der nekrotischen Alterationen wurde eosinophiles Material sowie Zelldebris umgeben von den Granulozyten beobachtet. Die Kolliquationsnekrosen sind zurückzuführen auf die starke Aktivität und Degranulation der neutrophilen Granulozyten und damit ein Maß für die „Neutrophilenaktivierung“. Der Influx dieser und anderer Entzündungszellen in die Bereiche der Läsionen war bei den verschiedenen untersuchten Mausstämmen abweichend, so dass ein unterschiedliches Ausmaß an Kolliquationsnekrosen bei den verschiedenen Versuchsgruppen zu beobachten war. Im Folgenden wird auf diese Unterschiede näher eingegangen.

Entzündliche Reaktion

In der histomorphologischen Beurteilung des aboralen Drittels des Dünndarms der Yersinieninfizierten Mausstämmen konnten zu den Untersuchungszeitpunkten und zwischen den verschiedenen Mausstämmen unterschiedliche entzündliche Veränderungen in der Schleimhaut und den PP festgestellt werden. Hierbei handelte es sich um gering- bis hochgradige und in ihrem Charakter eitrig, eitrig-nekrotisierende, eitrig-histiozytäre bzw. eitrig-nekrotisierend-histiozytäre Alterationen. Es konnten weiterhin je nach Zeitpunkt und Mausstamm in unterschiedlichem Ausmaß Plasmazellinfiltrate und eine beginnende Granulationsgewebsbildung beobachtet werden. Auf die Stammesunterschiede und die Veränderung der Entzündungscharaktere im Verlaufe der Yersinieninfektion wird in den Kapiteln 3.3.2.1 (Seite 84) und 3.3.2.2 (Seite 89) näher eingegangen.

In der qualitativen und anschließend in der quantitativen histologischen Beurteilung konnte zwischen den Männchen und Weibchen im Wesentlichen kein Unterschied im Charakter und im Auftreten der beteiligten Zellen festgestellt werden. Die nachfolgenden Ausführungen über die qualitative, histopathomorphologische Auswertung der Proben beziehen sich daher auf die unterschiedlichen Mausstämmen ohne getrennte Betrachtung der Geschlechter.

Eine nach Versuchsgruppen differenzierte Beschreibung des Verteilungsmusters der entzündlichen Alterationen wird ebenfalls nicht vorgenommen, da im histologischen Bild insgesamt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen bestanden. Sowohl zwischen den einzelnen Individuen als auch zwischen den verschiedenen Entzündungsarealen eines Tieres traten z.T. erhebliche Variationen auf. Teilweise konnten Entzündungszellen nur vereinzelt, diffus über die PP oder in der Schleimhaut verteilt angetroffen werden. In anderen Fällen veränderten die Entzündungsreaktionen diffus die gesamte Struktur der PP und der Schleimhaut. Wiederum häufig waren nur fokal umgrenzte Bereiche der PP oder der Schleimhaut von den Entzündungsreaktionen in unterschiedlichem Ausmaß betroffen, während sich das umliegende Gewebe unbeeinflusst darstellte. Die Anzahl der an der Entzündung beteiligten Darmgewebsschichten unterschied sich individuell und zwischen den verschiedenen Lokalisationen. Zumeist traten die Veränderungen der Schleimhaut in der Lamina (L.) propria mucosae auf. In einigen hochgradigen Entzündungen waren auch die L. muscularis mucosae und die Submukosa betroffen. In selteneren Fällen konnten Entzündungszellen sogar in tieferen Schichten, d.h. bis hin zur Serosa und dem angrenzenden Gekrösefett angetroffen werden. Innerhalb der PP war der größte Teil der Entzündungen im Bereich des Doms der PP anzutreffen. Hier traten die meisten Entzündungszellen und Gewebeerstörungen bis hin zu großflächigen Ulzerationen auf. Sowohl das lymphatische Gewebe mit seinen Primär- und Sekundärfollikeln und den angrenzenden T-Zell-Zonen als auch die darunter liegende L. propria mucosae und die L. muscularis mucosae waren verändert. Die zellulären Reaktionen und Strukturveränderungen der PP waren jedoch in manchen Fällen auch, wie in der Schleimhaut des Dünndarmes, in tieferen Schichten vorzufinden wie in der Submukosa, der Muskularis sowie in einzelnen Fällen in der Serosa und dem angrenzenden Gekrösefett. Die an die PP angrenzenden Schleimhautbezirke waren in unterschiedlichem Umfang in das Entzündungsgeschehen einbezogen. Die Veränderungen in den angrenzenden Bereichen nahmen jedoch ab, je größer die Entfernung zu der Läsion in der PP war. Eine detaillierte Beschreibung des Entzündungsgrades der Läsionen folgt in Kapitel 3.3.3.4 (Seite 132).

Im Folgenden sollen die histopathomorphologischen Beobachtungen am Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i. nach Mausstämmen getrennt beschrieben werden. Die Tabelle 21 in Kapitel 3.3.2.3 (Seite 94) gibt einen zusammenfassenden Überblick über die unterschiedlichen histomorphologischen Erscheinungsbilder der entzündlichen Reaktionen der verschiedenen Inzuchtstämme auf die orale Yersinieninfektion. Eine Trennung nach Geschlechtern wurde hier nicht vorgenommen, da statistisch und im mikroskopischen Bild keine systematischen Unterschiede im Reaktionscharakter auf die Yersinieninfektion festzustellen waren (hier nicht dargestellt).

3.3.2.1 Drei Tage post infectionem

BALB/cOlaHsd

Die BALB/cOlaHsd-Mäuse zeigten in den untersuchten Dünndarmabschnitten einen vorwiegend akuten, eitrigen Charakter der Entzündung mit gering- bis mittelgradiger Beteiligung von Makrophagen. Das Bild der infiltrierenden Zellen wurde dominiert von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, die vor allem im Bereich rund um die Yersinienkolonien in den PP bzw. der Schleimhaut gefunden wurden. Die Veränderungen ohne Kolonie wiesen größtenteils ein mittelgradiges, nur z.T. hochgradiges Ausmaß auf. Dagegen waren Läsionen

mit Yersinienkolonie mittelgradig- bis hochgradig verändert. Einzelne Alterationen traten großflächig auf und zerstörten große Teile des betroffenen Gewebes. Nekrosen traten nur geringgradig auf. Vereinzelt konnten aktivierte Fibroblasten und Gefäßeinsprossungen wie auch perivaskuläre Plasmazellinfiltrate beobachtet werden.

Die Abbildungen 8 und 9 im Kapitel 3.3.2.3 (Seiten 100 und 101) zeigen beispielhaft die entzündlichen Alterationen im Bereich der PP bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen drei Tage nach der Yersinieninfektion. Die Tabelle 11 fasst die charakteristischen Veränderungen von BALB/cOlaHsd drei Tage p.i. zusammen.

| | |
|---|---|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Eitrig</u> Weniger eitrig-histiozytär |
| Beteiligte Zellen | Vor allem neutrophile und eosinophile Granulozyten Zum Teil Makrophagen |
| Ausmaß der Veränderungen: Ohne Kolonie | Vor allem mittelgradig Zum Teil hochgradig |
| Mit Kolonie | Mittel- bis hochgradig |
| Nekrose | Geringgradig |
| Makrophagen | Gering- bis mittelgradig |
| Organisation | Vereinzelt aktivierte Fibroblasten, Gefäßeinsprossungen |
| Plasmazellinfiltration | Vereinzelt perivaskulär |
| Bemerkung | Relativ wenige Kolonien |
| Fazit | Mäßige zelluläre Infiltration Wenige Kolonien Eitriger Entzündungscharakter |

Tabelle 11: Charakteristische Veränderungen bei BALB/cOlaHsd am Tag 3 p.i.

C57BL/6OlaHsd

Die C57BL/6OlaHsd-Mäuse zeigten ein mittel- bis hochgradiges Ausmaß der Veränderungen ohne Kolonie sowie bei den Läsionen mit Kolonie alle drei Stufen der Entzündungsgrade. Die Veränderungen besaßen vorwiegend einen akuten, eitrig-nekrotisierend-histiozytären Charakter. Neutrophile und eosinophile Granulozyten waren in dichter Aggregation anzutreffen und umgaben die Yersinienkolonien, wenn diese in den Läsionen vorhanden waren, in Form eines Walles. In direkter Nachbarschaft zu diesen Eiteransammlungen waren Kolliquationsnekrosen zu finden, deren Ausbreitung z.T. die gesamten PP einnahmen. C57BL/6OlaHsd wies in seinen Alterationen in gering- bis mittelgradigem Umfang Histiozyten auf. Des Weiteren konnte bereits eine geringgradig beginnende Organisation des entzündlich veränderten Gewebes in Form von aktivierten Fibroblasten und einsprossenden Gefäßen registriert

werden. Eine geringgradige Infiltration von Plasmazellen im Bereich der Venolen innerhalb der PP war schon zu diesem frühen Zeitpunkt zu erkennen. In Tabelle 12 sind die typischerweise auftretenden Veränderungen bei C57BL/6OlaHsd drei Tage p.i. zusammengefasst. Da die Veränderungen der C57BL/6-Tiere mit denen der C3H/OlaHsd-Tiere qualitativ praktisch identisch waren, werden hier nur die Veränderungen der C3H/OlaHsd anhand der Abbildungen 10 und 11 im Kapitel 3.3.2.3 (Seiten 102 und 103) gezeigt.

| | |
|---|---|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Eitrig-nekrotisierend-histiozytär</u> Zum Teil in Organisation |
| Beteiligte Zellen | Vor allem neutrophile und eosinophile Granulozyten in dichter Aggregation Zum Teil Makrophagen, aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen |
| Ausmaß der Veränderungen: Ohne Kolonie Mit Kolonie | Mittel- bis hochgradig Sowohl gering-, mittel- als auch hochgradig |
| Nekrose | Hochgradig (Kolliquationsnekrosen) |
| Makrophagen | Gering- bis mittelgradig |
| Organisation | Geringgradig aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen |
| Plasmazellinfiltration | Geringgradig perivaskulär |
| Bemerkung | Mäßig viele Kolonien Zum Teil Umgebung der veränderten PP nur wenig betroffen Dichte Aggregationen von Granulozyten -> konfluierende Granulozyten -> Kolliquationsnekrosen |
| Fazit | Starke, effektive Immunabwehr Mäßig viele Kolonien Eitrig-nekrotisierender Entzündungscharakter mit bereits beginnender Organisation Kolliquationsnekrosen assoziiert mit Ansammlungen neutrophiler Granulozyten |

Tabelle 12: Charakteristische Veränderungen bei C57BL/6OlaHsd am Tag 3 p.i.

C3H/HeNHsd

In der Beurteilung der C3H/HeNHsd-Tiere fiel der akute, mittel- bis hochgradige eitrig-nekrotisierende Charakter der Veränderungen auf. Die Alterationen mit Kolonie konnten sogar höchstgradig verändert sein. Bei diesem Mausstamm traten noch großflächigere Kolliquationsnekrosen mit sehr dichten Granulozytenaggregationen auf als bei C57BL/6OlaHsd. Große Teile der PP oder der betroffenen Schleimhautareale waren in ihrer Struktur zerstört. Im Gegensatz zu C57BL/6OlaHsd war die Organisation bei diesem Inzuchtstamm jedoch nur

vereinzelt zu erkennen. Nur wenige Makrophagen konnten in den Alterationen angetroffen werden. In den PP wurden perivaskuläre Plasmazellinfiltrate festgestellt.

Tabelle 13 zeigt zusammenfassend die wichtigsten Beobachtungen der Veränderungen nach drei Tagen für C3H/HeNHsd. Die Abbildungen 10 und 11 im Kapitel 3.3.2.3 (Seiten 102 und 103) stellen beispielhaft die entzündlichen Alterationen im Bereich der PP bei den C3H/HeNHsd-Mäusen drei Tage nach der Yersinieninfektion dar.

| | |
|---|---|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Eitrig-nekrotisierend</u> Zum Teil eitrig-nekrotisierend-histiozytär |
| Beteiligte Zellen | Vor allem neutrophile und eosinophile Granulozyten in sehr dichter Aggregation Zum Teil Makrophagen |
| Ausmaß der Veränderungen: Ohne Kolonie Mit Kolonie | Mittel- bis hochgradig Mittel- bis hochgradig Zum Teil höchstgradig |
| Nekrose | Hochgradig (Kolliquationsnekrosen) |
| Makrophagen | Wenige |
| Organisation | Vereinzelt |
| Plasmazellinfiltration | Gering- bis mittelgradig perivaskulär |
| Bemerkung | Relativ viele Kolonien Zum Teil Umgebung der veränderten PP nur wenig betroffen Sehr dichte Aggregationen von Granulozyten -> konfluierende Granulozyten -> große Kolliquationsnekrosen |
| Fazit | Sehr starke, wenig effektive zelluläre Infiltration Viele versprengte Kolonien Eitrig-nekrotisierender Entzündungscharakter Große Kolliquationsnekrosen |

Tabelle 13: Charakteristische Veränderungen bei C3H/HeNHsd am Tag 3 p.i.

129P2/OlaHsd

Bei den 129P2/OlaHsd-Mäusen konnten zwei verschiedene, typische Charaktere der Veränderungen festgestellt werden. Die Individuen dieses Inzuchtstammes differierten untereinander stark. Einerseits hatten Veränderungen ähnlich denen der BALB/cOlaHsd-Tiere einen akuten, eitrigen Charakter. Andererseits traten wie bei C57BL/6OlaHsd und C3H/HeNHsd Kolliquationsnekrosen mit Eiteransammlungen in der Nachbarschaft auf, so dass bei diesen Tieren von einer akuten, eitrig-nekrotisierenden Veränderung gesprochen werden konnte. Das Ausmaß der Granulozytenaggregation und der Nekrosen wurde aber geringer als bei den oben

genannten Inzuchtstämmen eingestuft. Die Veränderungen ohne Kolonie waren in ihrem Ausmaß gering- bis mittelgradig, nur z.T. hochgradig. Die veränderten Areale mit Kolonie konnten alle drei Stufen der Entzündungsgrade aufweisen. Makrophagen waren nur geringfügig anzutreffen. Ebenso waren auch kaum Plasmazellinfiltrate und keine beginnende Organisation der Alterationen zu erkennen. Eine Zusammenfassung der charakteristischen Veränderungen für 129P₂/OlaHsd nach drei Tagen gibt die Tabelle 14.

| | |
|---|---|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Eitrig (-nekrotisierend)</u> Zum Teil starke Nekrosen |
| Beteiligte Zellen | Vor allem neutrophile und eosinophile Granulozyten in mehr oder weniger dichter Aggregation Zum Teil Makrophagen |
| Ausmaß der Veränderungen: Ohne Kolonie | Gering- bis mittelgradig Zum Teil hochgradig |
| Mit Kolonie | Sowohl gering-, mittel- als auch hochgradig |
| Nekrose | Gering- bis hochgradig (zum Teil Kolliquationsnekrosen) |
| Makrophagen | Wenige |
| Organisation | - |
| Plasmazellinfiltration | Kaum |
| Bemerkung | Veränderungen haben zwei unterschiedliche Charaktere (ähnlich wie BALB/cOlaHsd eitrig-Enteritis beziehungsweise wie C3H/HeNHsd und C57BL/6OlaHsd eitrig-nekrotisierende Enteritis) Relativ wenige Kolonien Umgebung der veränderten PP unterschiedlich stark betroffen Zum Teil Aggregationen von Granulozyten -> konfluierende Granulozyten -> Kolliquationsnekrosen |
| Fazit | Mäßige bis starke zelluläre Infiltration Wenige Kolonien Eitriger Entzündungscharakter Zum Teil große Kolliquationsnekrosen |

Tabelle 14: Charakteristische Veränderungen bei 129P₂/OlaHsd am Tag 3 p.i.

3.3.2.2 Neun Tage post infectionem

BALB/cOlaHsd

Bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen ähnelte das histologische Bild am Tag 9 p.i. bei einem Großteil der Tiere dem des Tages 3 p.i. Es war weiterhin der in seinem Ausmaß gering- bis mittelgradige, bei Einzeltieren auch hochgradige, akute, eitrige Charakter der Entzündung geprägt durch Granulozyten vorherrschend. Bereiche mit Kolonie waren mittel- bis hochgradig verändert. Bei den übrigen Tieren nahm die Anzahl der infiltrierten Makrophagen zu und eine beginnende, dezente Bildung von Granulationsgewebe war zu erkennen. Wie am Tag 3 p.i. konnten hier nur geringgradig nekrotische Veränderungen beobachtet werden. Vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltrate traten nur geringgradig auf und waren nur kleinflächig im Gegensatz zu den anderen untersuchten Mausstämmen. Die Abbildungen 12 und 13 im Kapitel 3.3.2.3 (Seiten 104 und 105) verdeutlichen beispielhaft die akute, eitrig e Entzündung des Dünndarmes der BALB/cOlaHsd-Tiere, die neun Tage p.i. sehr ähnlich aussah wie diejenige in den Abbildungen 8 und 9 drei Tage p.i. im Kapitel 3.3.2.3 (Seiten 100 und 101). In Tabelle 15 werden die Veränderungen nach neun Tagen p.i. dieses Inzuchtstammes zusammenfassend aufgezeigt.

| | |
|---|---|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Eitrig</u> Zum Teil beginnende Organisation |
| Beteiligte Zellen | Vor allem neutrophile und eosinophile Granulozyten Zum Teil Makrophagen, aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen |
| Ausmaß der Veränderungen: | |
| Ohne Kolonie | Vor allem gering- bis mittelgradig Zum Teil hochgradig |
| Mit Kolonie | Mittel- bis hochgradig |
| Nekrose | Geringgradig |
| Makrophagen | Gering- bis mittelgradig |
| Organisation | Geringgradig bis dezent |
| Plasmazellinfiltration | Vereinzelt perivaskulär |
| Bemerkung | Zum Teil wie Tag 3 p.i.; zum Teil in beginnender Organisation Vereinzelt geringgradige, perivaskuläre Plasmazellinfiltrate |
| Fazit | Noch stark eitriger Entzündungscharakter Relativ viele Kolonien Beginnende Granulationsgewebsbildung |

Tabelle 15: Charakteristische Veränderungen bei BALB/cOlaHsd am Tag 9 p.i.

C57BL/6OlaHsd

Dagegen änderte sich der Hauptcharakter der Entzündung bei dem Stamm C57BL/6OlaHsd deutlich. Er war nach neun Tagen bestimmt durch gering- bis mittelgradige, bei manchen Tieren hochgradige, teils akute, meist schon chronische, eitrig-histiozytäre Veränderungen mit deutlicher Granulationsgewebsbildung und vorwiegend perivaskulären, großflächigen Plasmazellinfiltraten. Die Bereiche, die eine Kolonie aufwiesen, waren mittel- bis hochgradig verändert. In den betroffenen PP konnte ein typisches Erscheinungsbild wiederholt gesehen werden: lumenwärts umgaben neutrophile und eosinophile Granulozyten die in sich versprengten Yersinienkolonien. Darunter befand sich ein Saum neutrophiler Granulozyten, dem sich großflächiges Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßeinsprossungen und Makrophagen anschloss. Innerhalb der PP waren, vor allem in näherer Umgebung von Venen, große Plasmazellinfiltrate zu finden. Neutrophile Granulozyten machten im Gegensatz zu den BALB/cOlaHsd-Tieren nicht mehr die Mehrheit der beteiligten Entzündungszellen aus. Der Anteil an histiozytären Zellen nahm signifikant zu (siehe Abbildung 6, Seite 96). Nekrotische Alterationen waren kaum noch zu erkennen (signifikante Abnahme, siehe Abbildungen 5 und 6, Seite 96). Ein weiterer Teil der PP der C57BL/6OlaHsd-Tiere wies einen eitrigen Charakter der Entzündung auf, bei dem jedoch größtenteils schon eine beginnende Organisation der Alterationen beobachtet werden konnte. Hier könnte es sich um sekundäre Folgekolonien handeln, die von den zuerst nach der experimentellen Infektion gebildeten Kolonien abstammen. Letztere wurden ins Darmlumen abgegeben, so dass sich in der Nachbarschaft der ursprünglichen Läsionen neue Kolonien (sekundäre Folgekolonien) mit assoziierten, akuterer Gewebeveränderungen bilden konnten.

In den Abbildungen 14 und 15 im Kapitel 3.3.2.3 (Seiten 106 und 107) ist anhand eines Beispiels die sich bereits in Organisation befindende Alteration einer Peyerschen Platte eines C57BL/6OlaHsd-Tieres zu erkennen. Eine Vergrößerung des Granulationsgewebes, das bei den Stämmen C57BL/6OlaHsd, C3H/HeNHsd und Teilen vom Stamm 129P₂/OlaHsd nach neun Tagen p.i. deutlich festzustellen war, wird in Abbildung 19 in Kapitel 3.3.2.3 (Seite 111) gezeigt. Ebenfalls typisch für die oben genannten drei Stämme ist das Vorkommen von Plasmazellen in der Nähe von Venolen im Bereich der PP. Ein Beispiel dieser zellulären Infiltration ist in Abbildung 16 in Kapitel 3.3.2.3 (Seite 108) zu sehen. Tabelle 16 zeigt die beobachteten Veränderungen der C57BL/6OlaHsd-Mäuse neun Tage nach der Yersinieninfektion zusammenfassend.

| | |
|---|---|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Eitrig-histiozytär mit Granulationsgewebsbildung und vorwiegend perivaskulären Plasmazellinfiltraten</u> Zum Teil eitrig |
| Beteiligte Zellen | Vor allem Makrophagen, aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen, Plasmazellen Neutrophile und eosinophile Granulozyten im Bereich der Kolonien |
| Ausmaß der Veränderungen: Ohne Kolonie | Gering- bis mittelgradig Zum Teil hochgradig |
| Mit Kolonie | Mittel- bis hochgradig |
| Nekrose | Mittelgradig Zum Teil hochgradig |
| Makrophagen | Mittelgradig |
| Organisation | Mittelgradig aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen |
| Plasmazellinfiltration | Mittelgradig perivaskulär |
| Bemerkung | Wenige Kolonien Typisches Erscheinungsbild: lumenwärts versprengte Kolonien umgeben von kleinem Saum neutrophiler Granulozyten, darum herum Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Kapillareinsprossungen und Makrophagen Vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltrate |
| Fazit | Starke, effektive, weit voran geschrittene zelluläre Reaktion Wenige Kolonien Organisation weit voran geschritten |

Tabelle 16: Charakteristische Veränderungen bei C57BL/6OlaHsd am Tag 9 p.i.

C3H/HeNHsd

Das histologische Bild der C3H/HeNHsd-Mäuse änderte sich wie bei den C57BL/6OlaHsd-Mäusen erheblich. Auch hier herrschte nach neun Tagen der eitrig-histiozytäre Charakter der Veränderungen mit deutlicher Granulationsgewebsbildung und großflächigen, perivaskulären Plasmazellinfiltraten vor. Das bei den C57BL/6OlaHsd-Tieren beschriebene typische Bild der Alteration war hier ebenfalls aufzufinden. Die C3H/HeNHsd-Mäuse wiesen einen mittleren, z.T. hohen Grad der oben genannten Veränderungen auf in den Arealen ohne Kolonie. War eine Kolonie zu beobachten, handelte es sich um mittel- bis hochgradige Veränderungen in diesem Bereich. Die Zahl der infiltrierenden Makrophagen nahm zu, so dass zusammen mit der signifikanten Zunahme der proliferativen Granulationsgewebszellen und der Plasmazellen (in der Nähe von Venolen) nicht mehr Granulozyten das Zellbild beherrschten. Bei den C3H/HeNHsd-Mäusen konnte im Vergleich zu den C57BL/6OlaHsd-Tieren noch häufiger ein nekrotischer Charakter der Entzündung festgestellt werden.

Die Abbildungen 17 und 18 im Kapitel 3.3.2.3 (Seiten 109 und 110) zeigen beispielhaft die typischen Läsionen der C3H/HeNHsd-Mäuse neun Tage nach oraler Infektion mit *Y. enterocolitica* und entsprechen auch den Veränderungen des Stammes C57BL/6OlaHsd und Teilen vom Stamm 129P₂/OlaHsd. Abbildung 19 im Kapitel 3.3.2.3 (Seite 111) stellt das nach neun Tagen p.i. typische Granulationsgewebe im Bereich der Läsionen dar. Eine zusammenfassende Übersicht der Veränderungen nach neun Tagen p.i. bei den C3H/HeNHsd-Tieren wird in Tabelle 17 dargestellt.

| | |
|---|--|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Eitrig-histiozytär mit Granulationsgewebsbildung und vorwiegend perivaskulären Plasmazellinfiltraten</u> Zum Teil eitrig-nekrotisierend |
| Beteiligte Zellen | Vor allem Makrophagen, aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen, Plasmazellen Neutrophile und eosinophile Granulozyten im Bereich der Kolonien |
| Ausmaß der Veränderungen: Ohne Kolonie | Mittelgradig Zum Teil hochgradig |
| Mit Kolonie | Mittel- bis hochgradig |
| Nekrose | Geringgradig |
| Makrophagen | Mittelgradig |
| Organisation | Mittelgradig aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen |
| Plasmazellinfiltration | Mittelgradig perivaskulär |
| Bemerkung | Relativ viele Kolonien Typisches Erscheinungsbild: lumenwärts versprengte Kolonien umgeben von kleinem Saum neutrophiler Granulozyten, darum herum Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Kapillareinsprossungen und Makrophagen Vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltrate |
| Fazit | Weit voran geschrittene, wenig effektive zelluläre Reaktion Mäßig viele Kolonien Organisation weit voran geschritten |

Tabelle 17: Charakteristische Veränderungen bei C3H/HeNHsd am Tag 9 p.i.

129P₂/OlaHsd

Die 129P₂/OlaHsd-Mäuse wiesen ein ähnliches, eitrig-histiozytäres, typisches Erscheinungsbild auf wie C57BL/6OlaHsd, jedoch mit einer geringer ausgeprägten Organisation des Gewebes. Zahlreiche großflächige Plasmazellinfiltrate im Bereich der Venolen in den PP konnten beobachtet werden. Das Ausmaß der gesamten Veränderungen war zumeist mittelgradig und nur vereinzelt hochgradig. In Bereichen mit Kolonien nahmen die Veränderungen ein mittel- bis hochgradiges Ausmaß an. 129P₂/OlaHsd kann von seinem Charakter der Veränderungen zwischen den C3H/HeN- und C57BL/6OlaHsd-Mäusen einerseits und den BALB/c-Tieren andererseits eingeordnet werden. Viele der 129P₂/OlaHsd-Tiere zeigten nämlich noch Veränderungen, die eher dem akuten, eitrigen Charakter von Tag 3 p.i. ähnelten. Hier war nur eine dezent beginnende Organisation zu erkennen. Eine Übersicht über die Veränderungen der 129P₂/OlaHsd-Mäuse neun Tage p.i. gibt Tabelle 18. Die Abbildungen 12 und 13 (Seiten 104 und 105) der BALB/cOlaHsd-Mäuse sowie die Abbildungen 14 und 15 (Seiten 106 und 107) der C57BL/6OlaHsd-Tiere sind jeweils repräsentativ für einen Teil der 129P₂/OlaHsd-Mäuse neun Tage p.i. Weiterhin ist das neun Tage p.i. auch bei 129P₂/OlaHsd auftretende Granulationsgewebe in der Abbildung 19 (Seite 111) und die Plasmazellinfiltration in Abbildung 16 (Seite 108) dargestellt.

| | |
|---|--|
| Hauptcharakter der Veränderungen | <u>Zum Teil eitrig-histiozytär mit Granulationsgewebsbildung und vorwiegend perivaskulären Plasmazellinfiltraten (etwas geringer als C57BL/6OlaHsd und C3H/HeNHsd) und zum Teil eitrig mit beginnender Organisation</u> |
| Beteiligte Zellen | Einerseits Makrophagen, aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen, Plasmazellen Andererseits neutrophile und eosinophile Granulozyten im Bereich der Kolonien |
| Ausmaß der Veränderungen: | |
| Ohne Kolonie | Mittelgradig |
| Mit Kolonie | Vereinzelt hochgradig Mittel- bis hochgradig |
| Nekrose | Geringgradig |
| Makrophagen | Mittelgradig |
| Organisation | Mittelgradig aktivierte Fibroblasten, Kapillarsprossungen (weniger fortgeschritten als bei C57BL/6OlaHsd und C3H/HeNHsd) |
| Plasmazellinfiltration | Mittelgradig perivaskulär |
| Bemerkung | Mäßig viele Kolonien Zum Teil noch eitriger Entzündungscharakter ähnlich wie BALB/cOlaHsd Zum Teil typisches Erscheinungsbild: lumenwärts versprengte Kolonien umgeben von kleinem Saum neutrophiler Granulozyten, drum herum Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Kapillareinsprossungen und Makrophagen Vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltrate |
| Fazit | Zum Teil weit, zum Teil wenig voran geschrittene zelluläre Reaktion Mäßig viele Kolonien Organisation zum Teil recht weit voran geschritten |

Tabelle 18: Charakteristische Veränderungen bei 129P₂/OlaHsd am Tag 9 p.i.

3.3.2.3 Zusammenfassung und Übersicht über die histomorphologischen Veränderungen

In Tabelle 19 wird der prozentuale Anteil der verschiedenen Veränderungen je veränderter PP der vier Inzucht-Mausstämme zu den zwei Untersuchungszeitpunkten in den veränderten PP zusammenfassend anhand der Mittelwerte dargestellt.

| | Tag 3 p.i. | | | | | | Tag 9 p.i. | | | | | |
|---------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------|--------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------|--------------------|
| | Entzündungs- charakter | | | | Plasmazellen | Granulationsgewebe | Entzündungs- charakter | | | | Plasmazellen | Granulationsgewebe |
| | eitrig | eitrig-nekrotisierend | eitrig-histiozytär | eitrig-nekrotisierend-histiozytär | | | eitrig | eitrig-nekrotisierend | eitrig-histiozytär | eitrig-nekrotisierend-histiozytär | | |
| BALB/cOlaHsd | 38 | 10 | 29 | 24 | 6 | 11 | 41 | 12 | 38 | 10 | 27 | 15 |
| C57BL/6OlaHsd | 16 | 11 | 19 | 54 | 11 | 12 | 39 | 0 | 50 | 12 | 63 | 30 |
| C3H/HeNHsd | 23 | 42 | 5 | 30 | 17 | 1 | 16 | 4 | 59 | 20 | 61 | 38 |
| 129P2/OlaHsd | 51 | 34 | 11 | 4 | 6 | 0 | 25 | 5 | 51 | 19 | 73 | 26 |

Tabelle 19: Übersicht über vorherrschenden Charakter der entzündlichen Veränderungen in den Peyerschen Platten

Die angegebenen Werte geben den mittleren prozentualen Anteil eines Entzündungscharakters der veränderten PP bezogen auf eine veränderte PP wieder: Werte **dunkel Grau unterlegt** = vorherrschender Charakter; Werte **hell Grau unterlegt** = relativ häufig auftretender Charakter. Weiterhin wird das mittlere prozentuale Vorkommen von Plasmazellinfiltrationen und Granulationsgewebe in den veränderten PP angegeben.

Die histiozytäre Komponente (eitrig-histiozytär) der Alterationen stieg bei allen Inzuchtstämmen im Laufe der Infektion signifikant an (siehe auch Abbildung 6, Seite 96).

Dagegen waren die Werte der eitrigten Läsionen bei den Inzuchtstämmen BALB/cOlaHsd, C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd einheitlich jeweils nicht signifikant unterschiedlich zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i. Nur die C57BL/6OlaHsd-Tiere wiesen einen signifikanten Anstieg des prozentualen Vorkommens der rein eitrig veränderten PP auf (siehe auch Abbildung 5, Seite 96).

Beim nekrotischen Anteil der Veränderungen ist zu differenzieren zwischen dem eitrig-nekrotisierenden und dem eitrig-nekrotisierend-histiozytären Charakter der Entzündung (siehe Abbildungen 5 und 6, Seite 96). Außer den BALB/cOlaHsd-Mäusen, die mit ihren Werten im Laufe der Infektion auf einem ähnlichen Niveau blieben, ging der eitrig-nekrotisierende Charakter bei allen anderen Stämmen im Laufe der Infektion signifikant zurück. Der eitrig-nekrotisierend-histiozytäre Charakter dagegen nahm nur bei dem Stamm C57BL/6OlaHsd signifikant ab. Bei den Stämmen BALB/cOlaHsd und C3H/HeNHsd blieb er auf ähnlichem Niveau. Bei den 129P₂/OlaHsd-Mäusen nahm die Nekrose sogar noch signifikant zu.

In den Abbildungen 5 und 6 wird der Verlauf der prozentualen Anteile der einzelnen auftretenden Entzündungsparameter grafisch dargestellt.

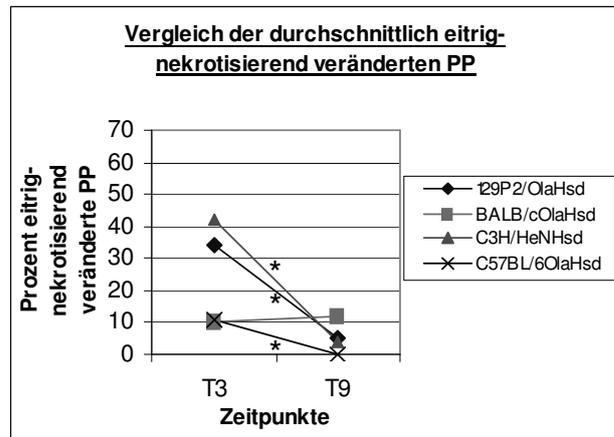
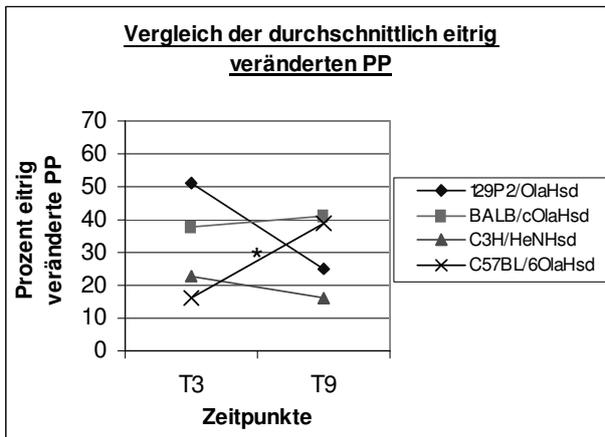


Abbildung 5: Vergleich der durchschnittlichen prozentualen Anteile der eitrig bzw. eitrig-nekrotisierend veränderten Peyersche Platten für die Inzucht-Mausstämme zu den zwei Untersuchungszeitpunkten

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche prozentuale Anteile der Entzündungscharaktere je Stamm zwischen Tag 3 und Tag 9 p.i.; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

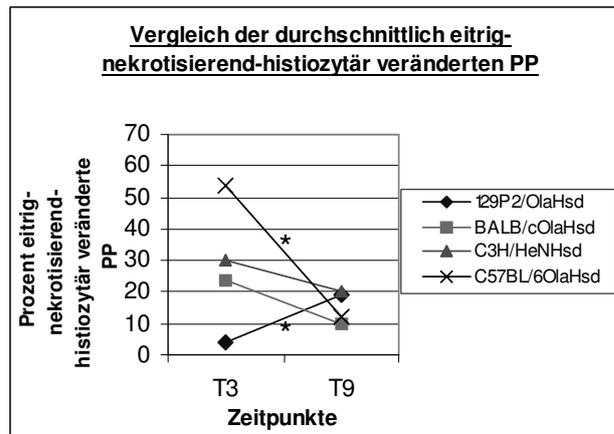
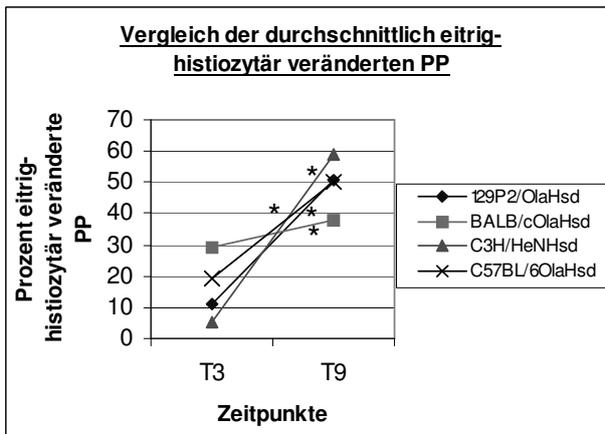


Abbildung 6: Vergleich der durchschnittlichen prozentualen Anteile der eitrig-histiozytär bzw. eitrig-nekrotisierend-histiozytär veränderten Peyersche Platten für die Inzucht-Mausstämme zu den zwei Untersuchungszeitpunkten

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche prozentuale Anteile der Entzündungscharaktere je Stamm zwischen Tag 3 und Tag 9 p.i.; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

Der prozentuale Anteil an veränderten PP mit einem Vorkommen an Plasmazellen stieg signifikant bei allen untersuchten Mausstämmen von Tag 3 p.i. zu Tag 9 p.i. an; jedoch war diese Zunahme beim Stamm BALB/cOlaHsd im Verhältnis am geringsten.

Bei den Stämmen C57BL/6OlaHsd, C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd traten am Tag 9 p.i. signifikant höhere prozentuale Werte für das Vorkommen von Granulationsgewebe in den veränderten PP auf als an Tag 3 p.i. Bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen war das Vorkommen des Granulationsgewebes nicht signifikant unterschiedlich zu den zwei untersuchten Infektionszeitpunkten.

Der Verlauf der prozentualen Anteile der Parameter Plasmazellen und Granulationsgewebe in den veränderten PP im Laufe der Yersinieninfektion wird in Abbildung 7 dargestellt.

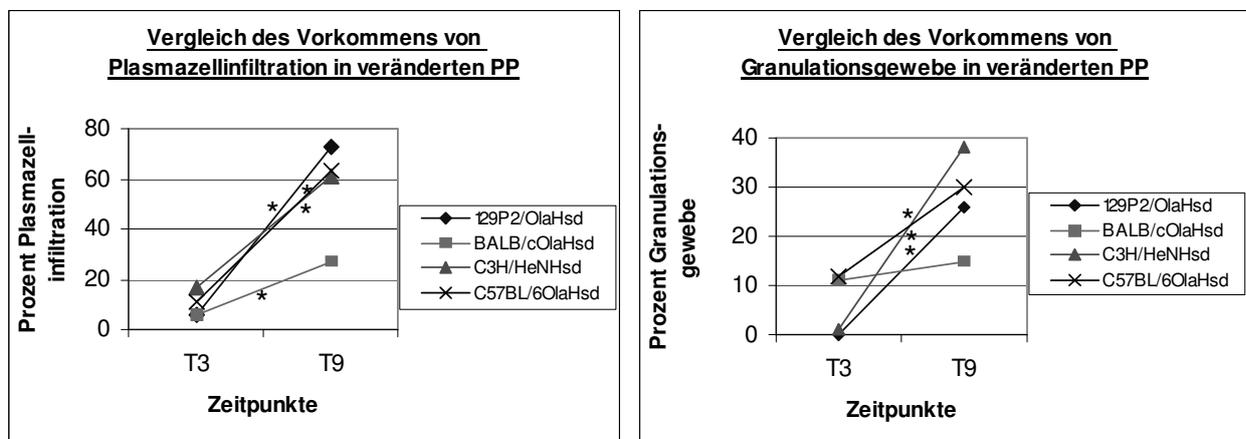


Abbildung 7: Vergleich der durchschnittlichen prozentualen Vorkommen von Plasmazellinfiltrationen bzw. von Granulationsgewebe in den veränderten Peyersche Platten

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche prozentuale Anteile des Vorkommens von Plasmazellen in den veränderten Peyerschen Platten je Stamm zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i.; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

In der Tabelle 20 werden die Signifikanzen der Stammvergleiche für die prozentualen Anteile der verschiedenen histomorphologischen Veränderungen angegeben.

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|--------------------------|--|--------------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|------|
| Geschlecht, Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| 129P ₂ OlaHsd | Prozent eitrig veränderter PP | - | ↓xxx | - | - | - | ↓x |
| | Prozent eitrig-nekrotisch veränderter PP | - | ↓xx | ↓xxx | - | - | ↑x |
| | Prozent eitrig-histiozytär veränderter PP | ↓xx | ↑x | - | - | ↓x | - |
| | Prozent eitrig-nekrotisch-histiozytär veränderter PP | ↓xxx | - | ↓xxx | - | ↓xxx | - |
| | Prozent Vorkommen Plasmazellinfiltration in veränderten PP | ↓xxx | - | ↓xxx | - | ↓xxx | - |
| | Prozent Vorkommen Granulationsgewebe in veränderten PP | - | ↑xxx | ↓xxx | - | ↓x | - |
| Stämme | | 129P ₂ OlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Geschlecht, Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| BALB/cOlaHsd | Prozent eitrig veränderter PP | - | ↑xxx | - | ↑xxx | ↑x | - |
| | Prozent eitrig-nekrotisch veränderter PP | - | ↑xx | ↓xxx | ↑x | - | ↑xxx |
| | Prozent eitrig-histiozytär veränderter PP | ↑xx | ↓x | ↑xx | ↓xxx | - | - |
| | Prozent eitrig-nekrotisch-histiozytär veränderter PP | ↑xxx | - | ↓x | ↓xxx | ↓xxx | - |
| | Prozent Vorkommen Plasmazellinfiltration in veränderten PP | ↑xxx | - | ↓x | ↓xxx | ↓xxx | - |
| | Prozent Vorkommen Granulationsgewebe in veränderten PP | - | ↓xxx | ↑xx | ↓xxx | - | ↓xxx |
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | 129P ₂ OlaHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Geschlecht, Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C3H/HeNHsd | Prozent eitrig veränderter PP | - | ↓xxx | - | - | - | ↓xx |
| | Prozent eitrig-nekrotisch veränderter PP | ↑xxx | ↓x | ↑xxx | - | ↑xxx | ↑xx |
| | Prozent eitrig-histiozytär veränderter PP | ↓xx | ↑xxx | - | - | ↓x | - |
| | Prozent eitrig-nekrotisch-histiozytär veränderter PP | ↑x | ↑xxx | ↑xxx | - | ↓xxx | ↑xx |
| | Prozent Vorkommen Plasmazellinfiltration in veränderten PP | ↑x | ↑xxx | ↑xxx | - | ↑xxx | ↓xx |
| | Prozent Vorkommen Granulationsgewebe in veränderten PP | ↓xx | ↑xxx | ↑xxx | - | - | - |
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | 129P ₂ OlaHsd | |
| Geschlecht, Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C57BL/6OlaHsd | Prozent eitrig veränderter PP | ↓x | - | - | ↑xx | - | ↑x |
| | Prozent eitrig-nekrotisch veränderter PP | - | ↓xxx | ↓xxx | ↓xx | - | ↓x |
| | Prozent eitrig-histiozytär veränderter PP | - | - | ↑x | - | ↑x | - |
| | Prozent eitrig-nekrotisch-histiozytär veränderter PP | ↑xxx | - | ↑xxx | ↓xx | ↑xxx | - |
| | Prozent Vorkommen Plasmazellinfiltration in veränderten PP | ↑xxx | - | ↓xxx | ↑xx | ↑xxx | - |
| | Prozent Vorkommen Granulationsgewebe in veränderten PP | - | ↑xxx | - | - | ↑x | - |

Tabelle 20: Übersicht über die signifikant unterschiedlichen prozentualen Anteile der jeweiligen entzündlichen Charaktere zwischen je zwei Inzuchtstämmen zu einem Untersuchungszeitpunkt (Stammvergleich)

Signifikanzen der Prozentwerte der Entzündungscharaktere zwischen je zwei verschiedenen Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt. Unterschiede: X ($p < 0,05$) = signifikant, XX ($p < 0,01$) = hoch signifikant, XXX ($p < 0,001$) = höchst signifikant, - ($p \geq 0,05$) = nicht signifikant; in erster Spalte vertikal genannter Stamm mit niedrigeren (↓) bzw. höheren (↑) Prozentwerten der Entzündungscharaktere als Vergleichsstamm; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

Zusammenfassend bestand der Hauptunterschied im Reaktionscharakter der Inzucht-Mausstämme darin, dass die BALB/cOlaHsd-Mäuse so gut wie keine „Reifung“ der Entzündungen mit der Bildung von Granulationsgewebe und dem Vorkommen von Plasmazellinfiltrationen im Laufe der Infektion zeigten, welches bei den C57/BL6OlaHsd- und C3H/HeNHsd-Tieren sehr ausgeprägt der Fall war. Die Stämme C57/BL6OlaHsd, C3H/HeNHsd und 129P2/OlaHsd hatten am Tag 9 p.i. einen signifikant höheren prozentualen Anteil an veränderten PP, die eine Granulationsgewebsbildung aufwiesen, als BALB/cOlaHsd, d.h. hier fand eine „Reifung“ der Entzündung und eine mehr oder weniger fortgeschrittene Immunabwehr mit Defektheilung statt. Für den häufig noch akuten Charakter der Veränderungen bei BALB/cOlaHsd im Vergleich zu den immunologisch fortgeschritteneren Veränderungen der drei anderen Inzuchtstämme spricht der signifikant höhere prozentuale Anteil der eitrig und der eitrig-nekrotisierend veränderten PP bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen nach neun Tagen p.i. Eine Ausnahme bildet C57BL/6OlaHsd. Hier war der eitrig-prozentuale Anteil der veränderten PP ähnlich dem der BALB/cOlaHsd-Tiere. Dennoch wurde hier parallel Granulationsgewebe gebildet, welches bei den BALB/cOlaHsd-Tieren nicht oder nur in geringem Umfang der Fall war.

Die 129P2/OlaHsd-Mäuse konnten in ihrer histologisch erkennbaren Reaktion auf die Yersinieninfektion zwischen die anderen in dieser Studie untersuchten Inzuchtstämme eingeordnet werden. Einerseits ähnelten sie den BALB/cOlaHsd-Mäusen in ihrem akuten, eitrigem Charakter ohne effektive, zelluläre Infiltrate. Hier waren kaum Plasmazellinfiltrate und auch keine beginnende Organisation der Alterationen zu erkennen. Andererseits zeigten viele Tiere dieses Stammes eine fortgeschrittene Immunabwehr mit voran geschrittener Granulationsgewebsbildung und großflächigen Plasmazellinfiltraten. Zwischen den Stämmen 129P₂/OlaHsd und C3H/HeNHsd konnte zum Zeitpunkt neun Tage p.i. kein signifikanter Unterschied mehr für alle sechs untersuchten histomorphologischen Parameter festgestellt werden. Auch die C57BL/6OlaHsd-Mäuse hatten in den prozentualen Anteilen der eitrig-histiozytär und z.T. in den eitrig-nekrotisierend-histiozytär veränderten PP und dem Auftreten von Granulationsgewebe und Plasmazellinfiltrationen in den veränderten PP keine signifikant unterschiedlichen Werte zu den 129P₂/OlaHsd -Mäusen.

Dagegen waren die Stämme BALB/cOlaHsd und C3H/HeNHsd zu beiden Zeitpunkten mit einer Ausnahme in den Werten aller untersuchten histomorphologischen Parameter zueinander signifikant unterschiedlich. Lediglich der Anteil der eitrigen Entzündung in den veränderten PP am 3. Tag p.i. war vergleichbar.

Die C57BL/6OlaHsd-Mäuse wiesen bereits zu Beginn der Infektion einen hohen histiozytären prozentualen Anteil der entzündlichen Veränderungen auf. Dies war ersichtlich in den Parametern „Prozent eitrig-histiozytäre Veränderungen in den veränderten PP“ und „Prozent eitrig-nekrotisierend-histiozytäre Veränderungen in den veränderten PP“. Am Tag 3 p.i. lagen signifikant höhere prozentuale Werte für diese Parameter bei C57BL/6OlaHsd vor als bei 129P₂/OlaHsd und C3H/HeNHsd. Am 9. Tag der Infektion wiesen die vier Inzuchtstämme dagegen ähnliche Werte auf. Lediglich die C3H/HeNHsd-Tiere besaßen sogar signifikant höhere prozentuale Anteile an eitrig-nekrotisierend-histiozytären an den insgesamt veränderten PP als die C57BL/6OlaHsd-Tiere.

Im Folgenden stellen beispielhaft die Abbildungen 8 bis 19 die histopathomorphologischen Veränderungen der vier Inzucht-Mausstämme zu den beiden Untersuchungszeitpunkten dar. Weiterhin gibt Tabelle 21 (Seite 112) eine Übersicht über die Histopathomorphologie der

Inzucht-Mausstämme zu den beiden Untersuchungszeitpunkten der *Y. enterocolitica*-Infektion.

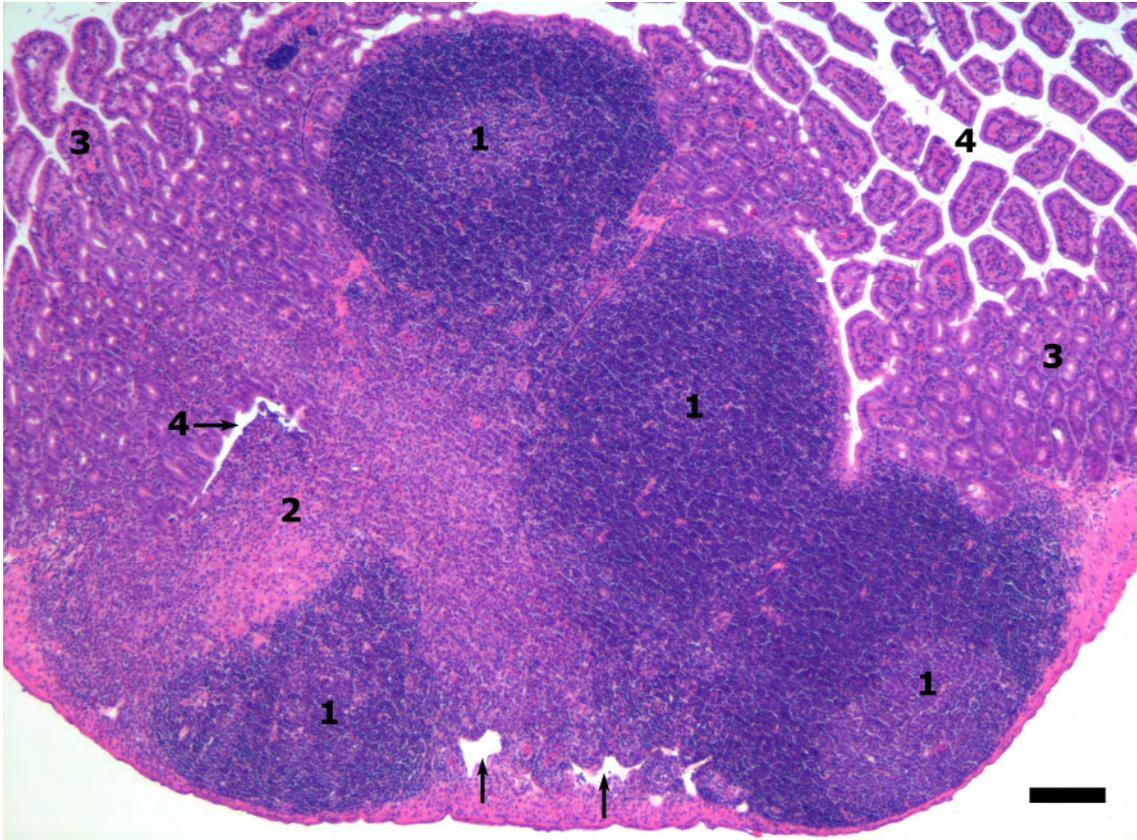


Abbildung 8: Übersicht Peyersche Platte, BALB/cOlaHsd-Maus, 3 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, akute, eitrige, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP; 1= Lymphfollikel der PP; 2 = entzündlich verändertes Areal mit Ulzeration ins Darmlumen; 3 = Darmzotten; 4 = Darmlumen; Pfeile zeigen auf dilatierte Venolen oder Lymphspalten in der PP; Balken = 250 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt

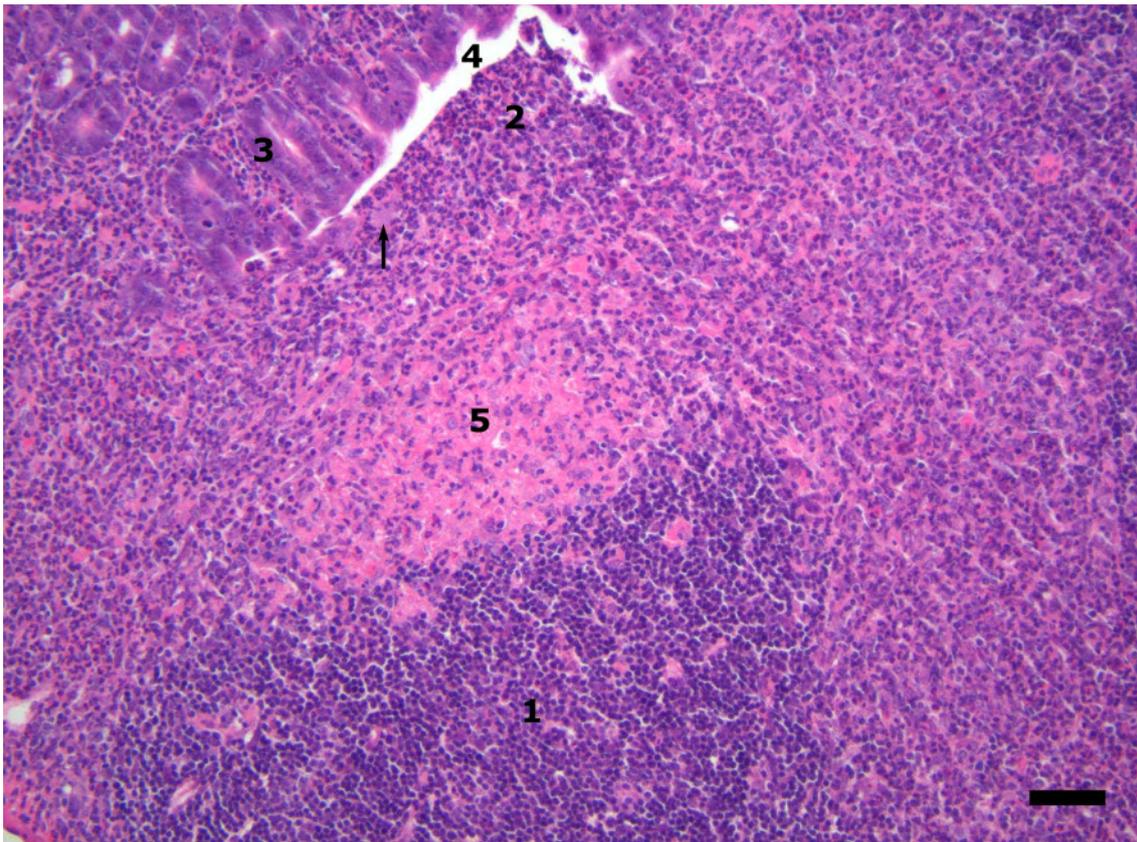


Abbildung 9: Ausschnitt einer Peyerschen Platte, BALB/cOlaHsd-Maus, 3 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, akute, eitrig-eitrige, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP;

1 = Lymphozyten im Bereich eines Lymphfollikels der PP;

2 = Granulozytenansammlung;

3 = Darmepithelien der Darmzotten;

4 = Darmlumen;

5 = aufgelockerter, entzündlich infiltrierter Bereich;

Pfeil zeigt auf Yersinienkolonie;

Balken = 100 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen von einem Teil der Tiere des Stammes 129P₂/OlaHsd)

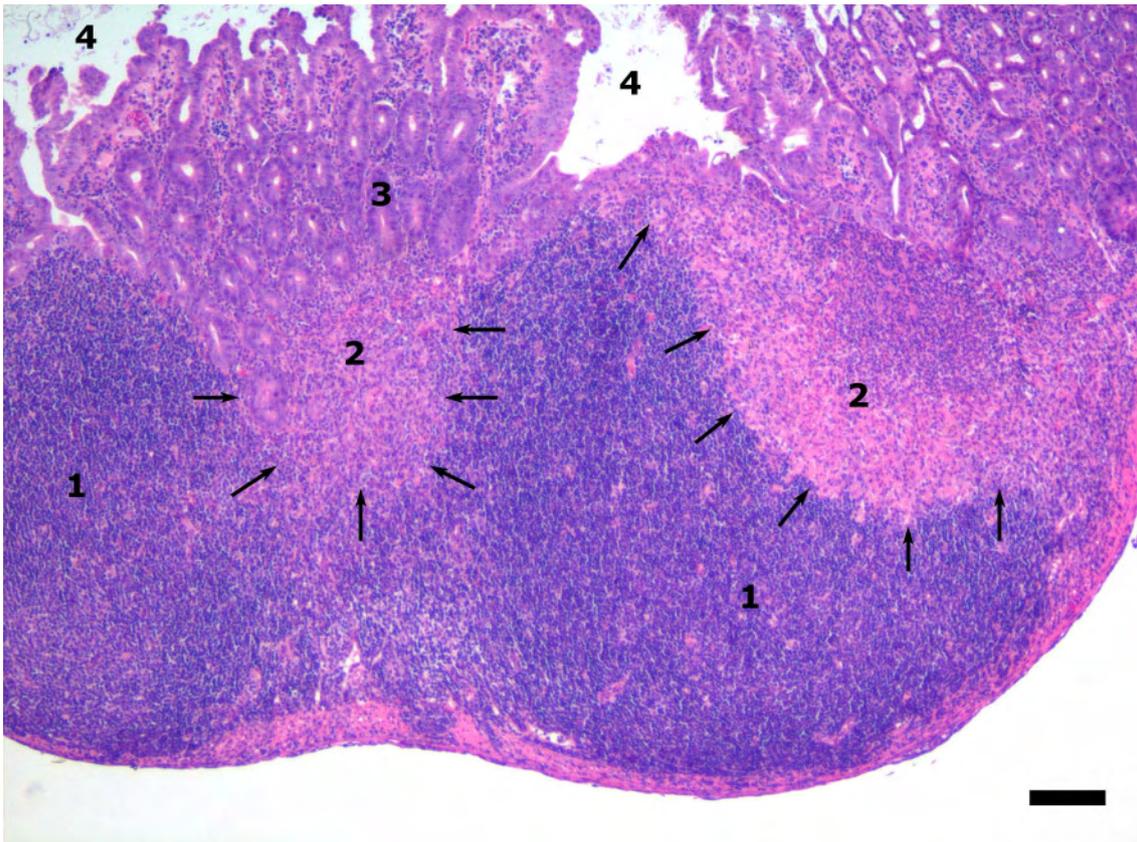


Abbildung 10: Übersicht Peyersche Platte, C3H/HeNHsd-Maus, 3 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, akute, eitrig-nekrotisierende, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP;

1 = Lymphfollikel der PP;

2 = entzündlich verändertes Areal mit Ulzeration ins Darmlumen, Randzonen markiert durch Pfeile;

3 = Darmzotten;

4 = Darmlumen;

Balken = 250 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen der Stämme C57BL/6OlaHsd und 129P₂/OlaHsd)

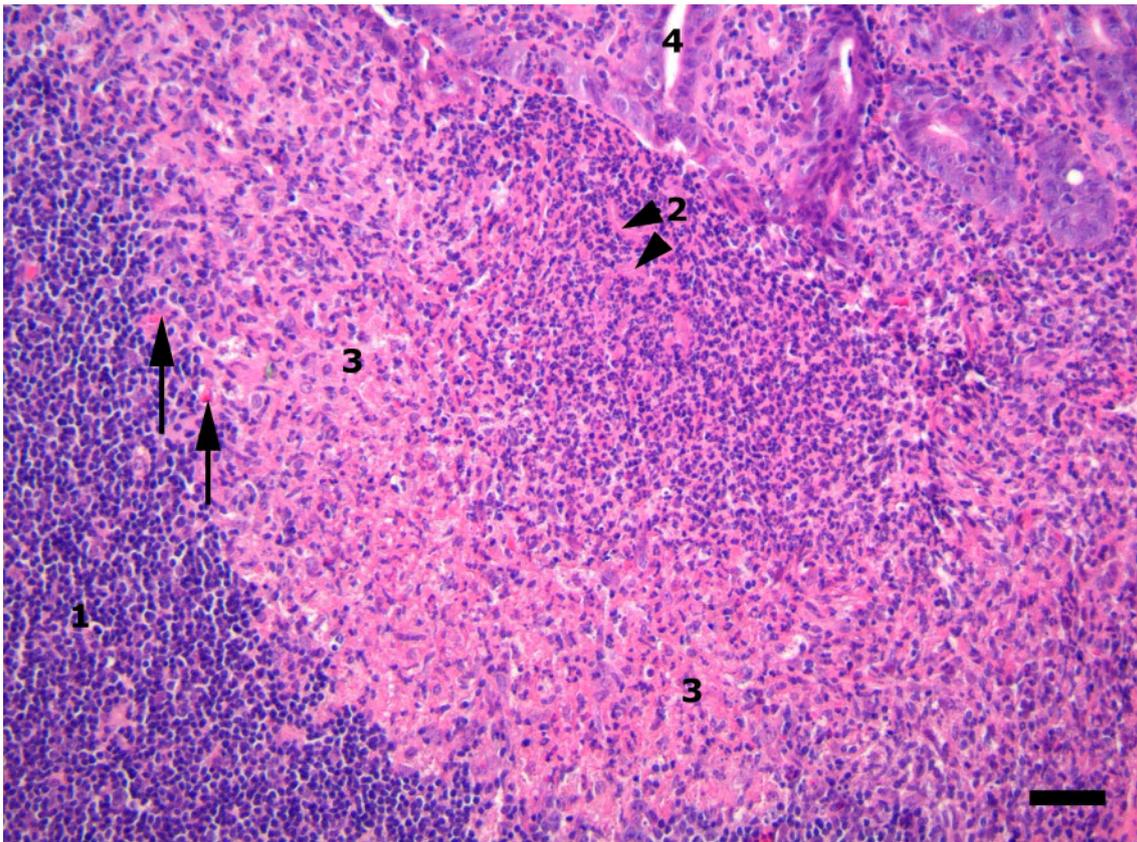


Abbildung 11: Ausschnitt Peyersche Platte, C3H/HeNHsd-Maus, 3 Tage p.i

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, akute, eitrig-nekrotisierende, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP;

1 = Lymphozyten im Bereich eines Lymphfollikels;

2 mit Pfeilspitzen = Yersinienkolonie;

3 = Übergang zwischen lumennaher Granulozytenansammlung rund um die Kolonie mit nekrotischen Bezirken und aufgelockertem, entzündlich veränderten Gewebe der PP mit beginnender Infiltration von Makrophagen;

4 = Darmlumen;

Pfeile zeigen auf Kapillarsprossungen;

Balken = 100 μm ; 5 μm dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen der Stämme C57BL/6OlaHsd und 129P₂/OlaHsd)



Abbildung 12: Übersicht Peyersche Platte, BALB/cOlaHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, akute, eitrige, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP;

1 = Lymphfollikel;

2 = entzündlich verändertes Areal mit Ulzeration ins Darmlumen;

3 = Darmzotten;

4 = Darmlumen;

Pfeile zeigen auf Yersinienkolonien;

Pfeilspitzen zeigen auf Ulzerationen;

Balken = 250 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt

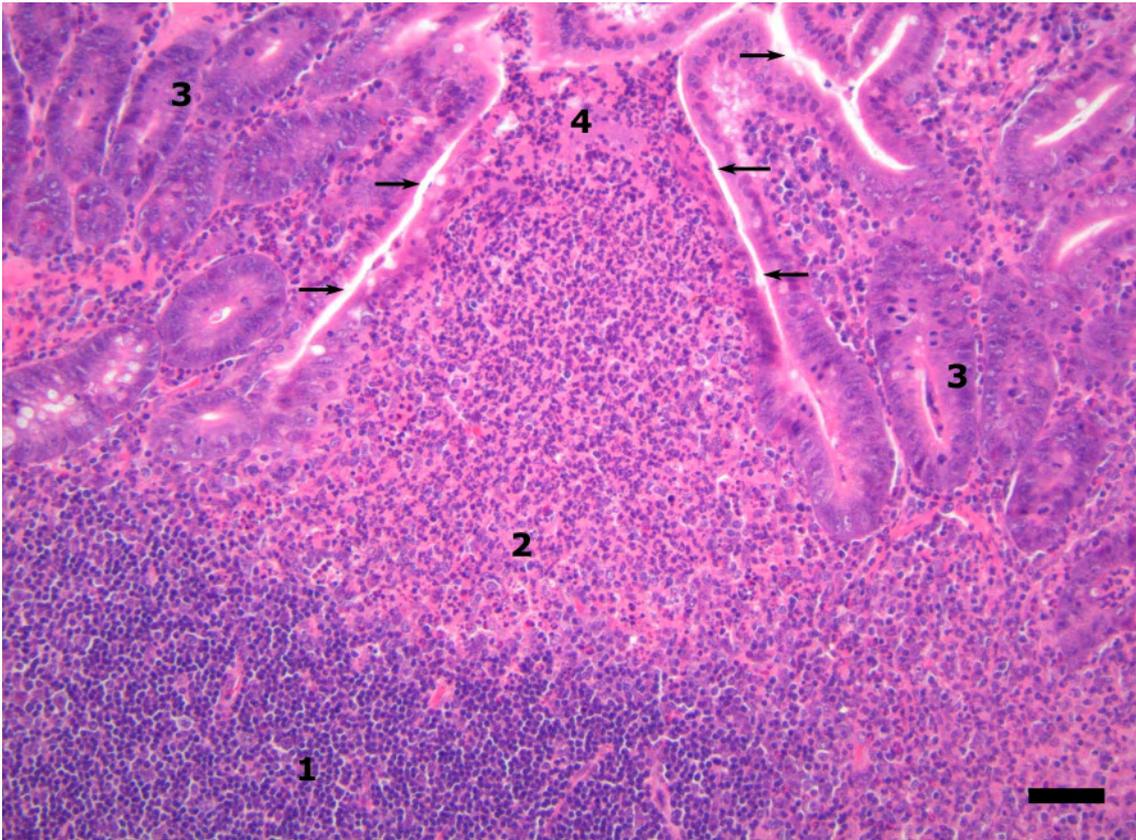


Abbildung 13: Ausschnitt Peyersche Platte, BALB/cOlaHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, akute, eitrige, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP;

1 = Lymphozyten im Bereich eines Lymphfollikels;

2 = eitrig infiltriertes Gewebe der PP;

3 = quer angeschnittene Darmzotten;

4 = Yersinienkolonie umgeben von Granulozyten und Detritus, ulzerierend in Darmlumen;

Pfeile zeigen auf Darmlumen;

Balken = 100 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen des Stammes 129P₂/OlaHsd)

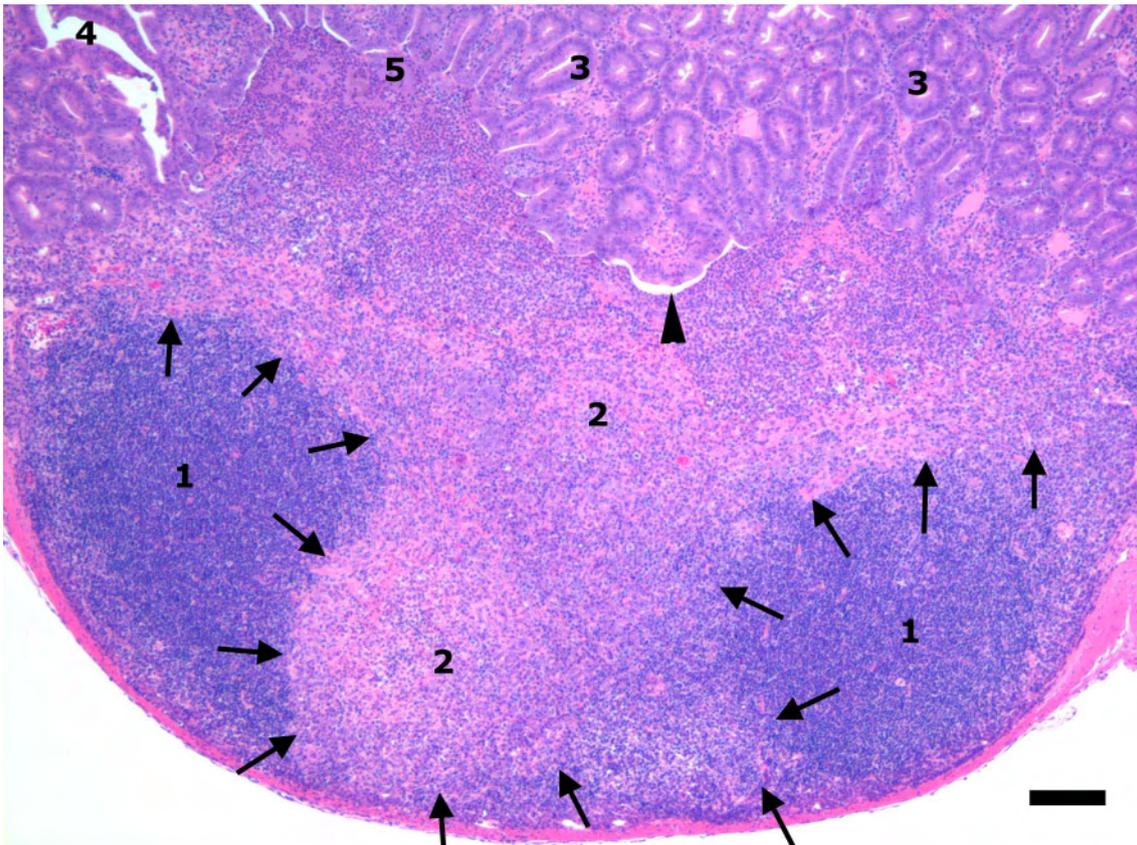


Abbildung 14: Übersicht Peyersche Platte, C57BL/6OlaHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, chronische, eitrig-histiozytäre, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP mit Granulationsgewebsbildung;

1 = Lymphfollikel;

2 = entzündlich verändertes Areal mit Ulzeration ins Darmlumen (Pfeilspitze), Randzonen markiert durch Pfeile;

3 = Darmzotten;

4 = Darmlumen;

5 = Yersinienkolonie umgeben von Granulozyten;

Balken = 250 μm ; 5 μm dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen des Stammes C3H/HeNHsd und einem Teil der Tiere des Stammes 129P₂/OlaHsd)

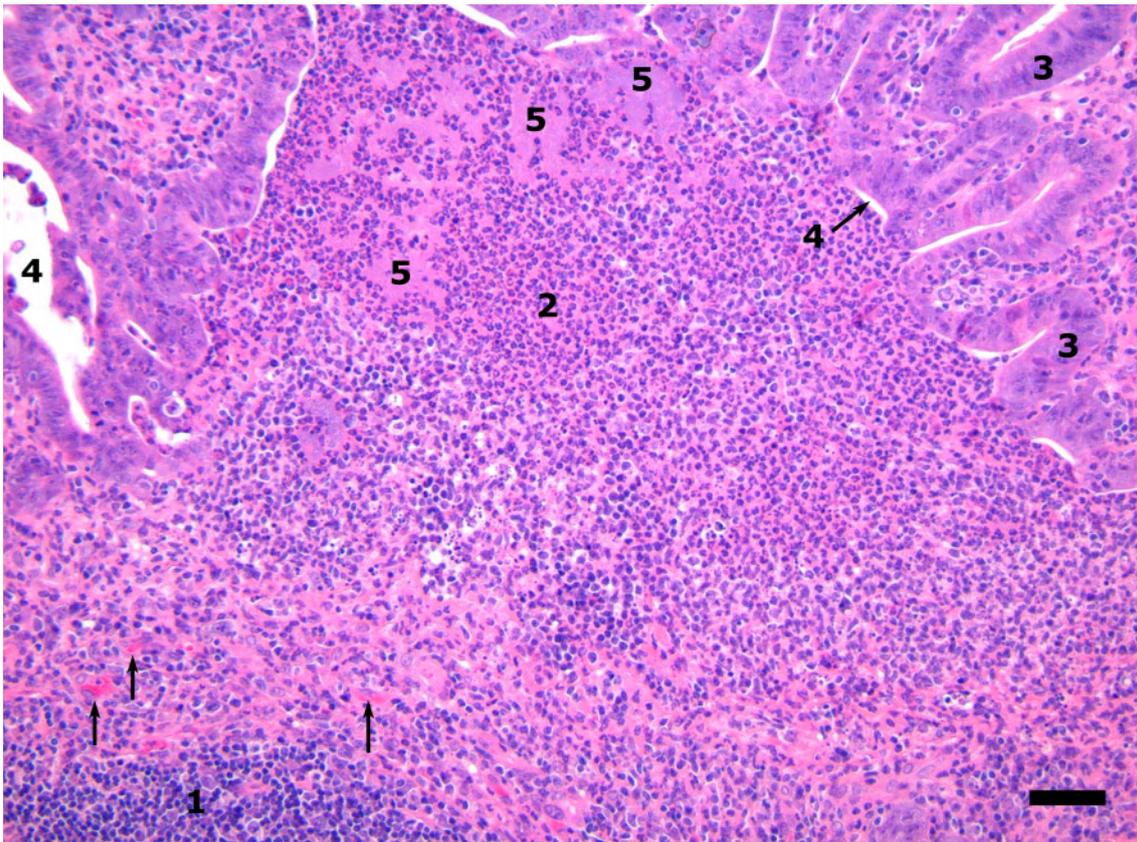


Abbildung 15: Ausschnitt Peyersche Platte, C57BL/6OlaHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, chronische, eitrig-histiozytäre, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP mit Granulationsgewebsbildung;

1 = Lymphozyten im Bereich eines Lymphfollikels;

2 = Granulozytenaggregation;

3 = Darmzotten;

4 = Pfeil zeigt auf Darmlumen;

5 = versprengte Yersinienkolonien;

andere Pfeile ohne Ziffer zeigen auf Kapillarsprossen im beginnenden Granulationsgewebe im Übergang von entzündetem Gewebe zu unverändertem Gewebe;

Balken = 100 μm ; 5 μm dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen des Stammes C3H/HeNHsd und einem Teil der Tiere des Stammes 129P₂/OlaHsd)

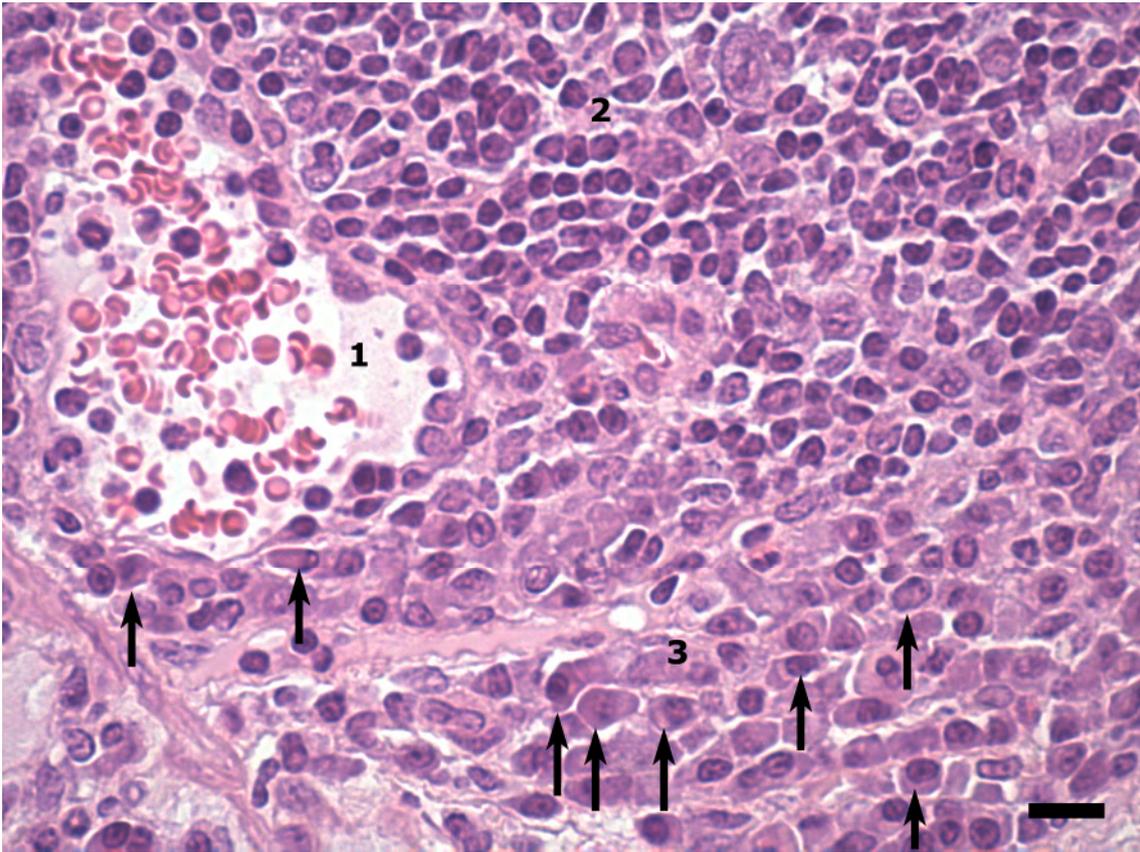


Abbildung 16: Ausschnitt Peyersche Platte, C57BL/6OlaHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; großflächige, vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltration;

1 = Venole in PP;

2 = Bezirk mit hauptsächlich Lymphozyten;

3 = Bezirk mit starker Plasmazellinfiltration;

Pfeile zeigen auf infiltrierende Plasmazellen;

Balken = 25 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen der anderen Inzuchtstämme)

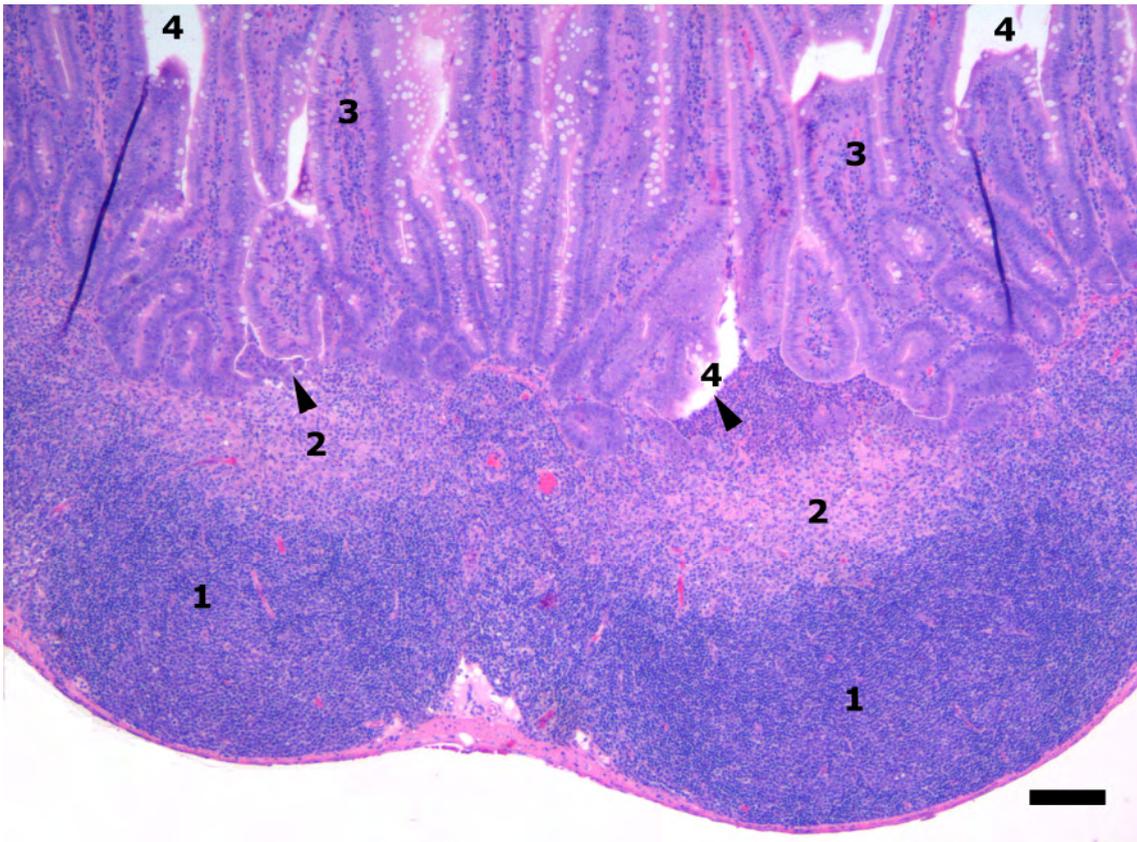


Abbildung 17: Übersicht Peyersche Platte, C3H/HeNHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, chronische, eitrig-histiozytäre, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP mit Granulationsgewebsbildung;

1 = Lymphozyten im Bereich eines Lymphfollikels;

2 = entzündlich verändertes Areal mit Ulzeration (Pfeilspitze) ins Darmlumen;

3 = Darmzotten;

4 = Darmlumen;

Balken = 250 μm ; 5 μm dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen des Stammes C57BL/6OlaHsd und einem Teil der Tiere des Stammes 129P₂/OlaHsd)

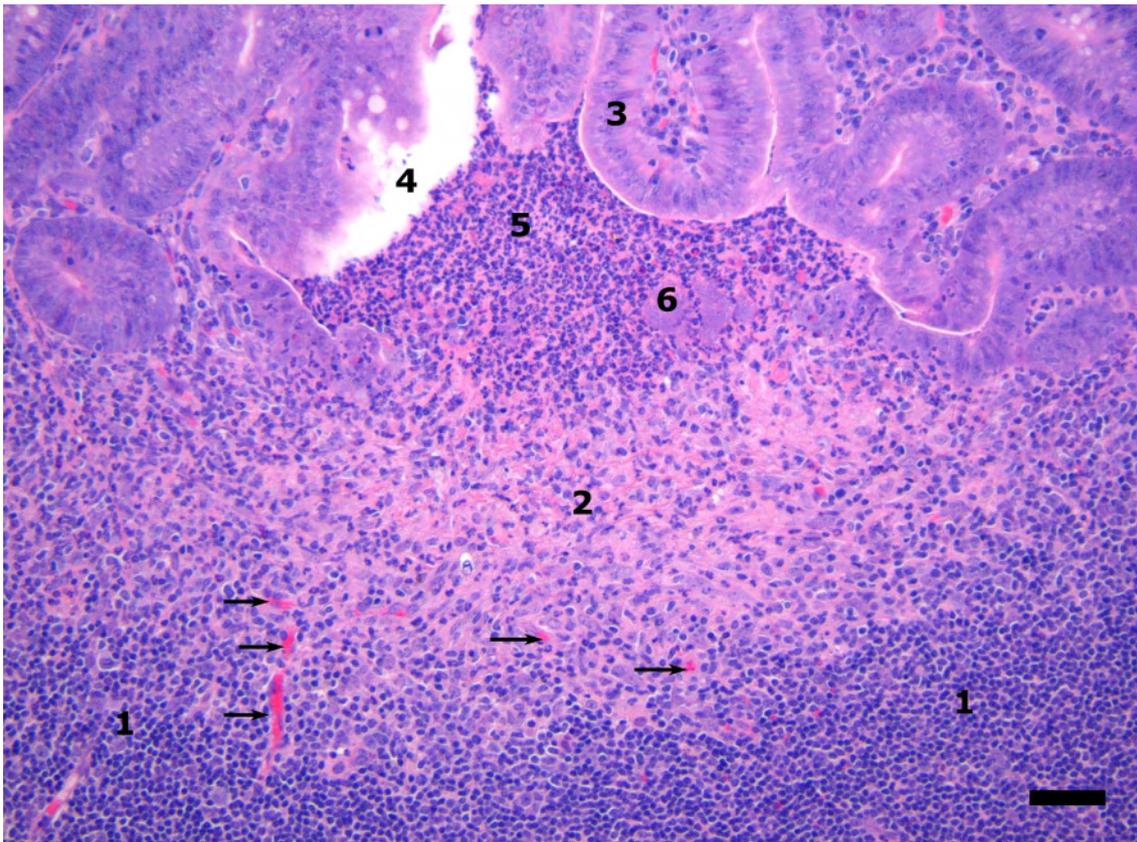


Abbildung 18: Ausschnitt Peyersche Platte, C3H/HeNHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; hochgradige, chronische, eitrig-histiozytäre, ulzerierende Enteritis im Bereich der PP mit Granulationsgewebsbildung;

1 = Lymphozyten im Bereich eines Lymphfollikels;

2 = beginnendes Granulationsgewebe im Übergang von entzündetem Gewebe zu unverändertem Gewebe;

3 = Darmepithel der Darmzotten;

4 = Darmlumen;

5 = Granulozyten, Detritus;

6 = Yersinienkolonie;

Pfeile zeigen auf Kapillarsprossen;

Balken = 100 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen des Stammes C57BL/6OlaHsd und einem Teil der Tiere des Stammes 129P₂/OlaHsd)

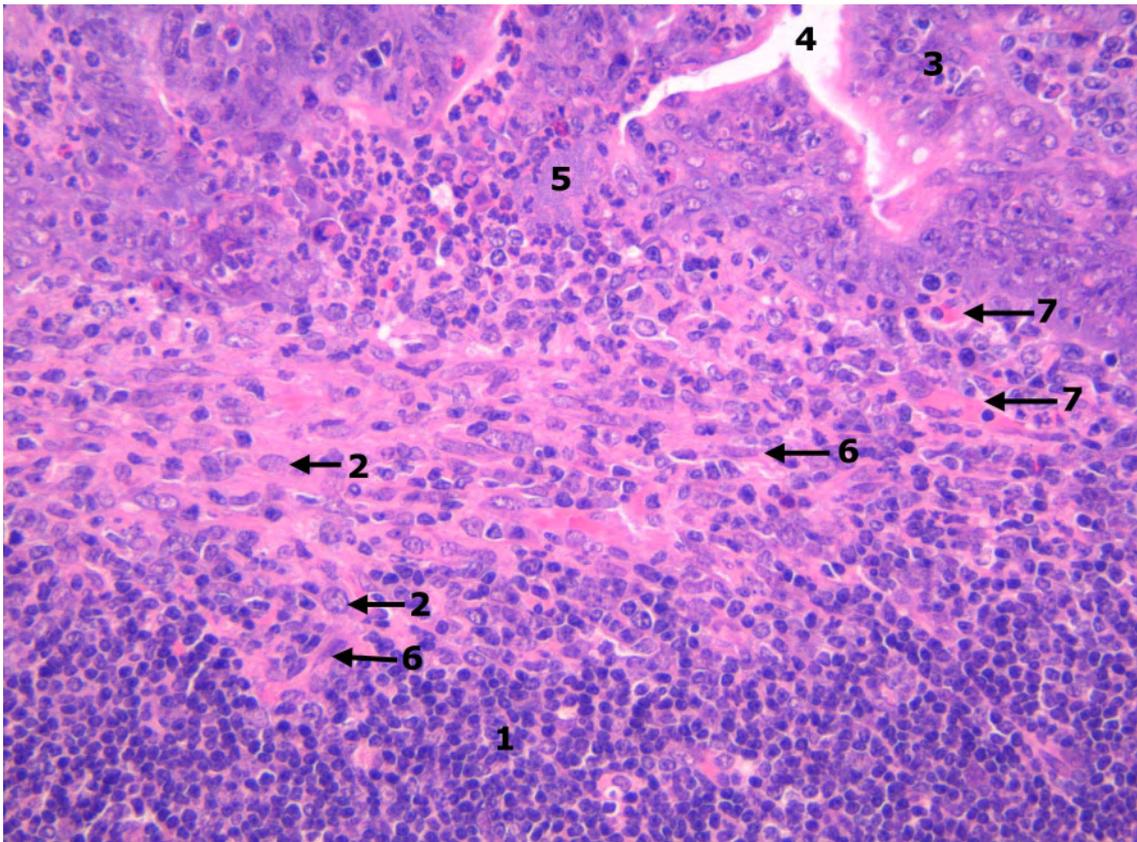


Abbildung 19: Ausschnitt Peyersche Platte, C3H/HeNHsd-Maus, 9 Tage p.i.

Infektion mit 10^7 cfu *Y. enterocolitica*; im Bereich der PP beginnende Granulationsgewebsbildung mit Kapillarsprossungen und Fibroblasten in Nachbarschaft zu Granulozytenansammlung und Yersinienkolonie;

1 = Lymphozyten aus dem Bereich eines Lymphfollikels;

2 = Makrophagen;

3 = Darmepithelien der Darmzotten

4 = Darmlumen;

5 = Yersinienkolonie umgeben von Granulozyten;

6 = Fibroblasten;

7 = Kapillarsprossungen;

Balken = 50 μ m; 5 μ m dicker Gewebeschnitt; HE-gefärbt (die Abbildung entspricht auch den Veränderungen der Stämme C57BL/6OlaHsd und einem Teil der Tiere des Stammes 129P₂/OlaHsd)

| | | Beteiligte Zellen | Entzündungsgrad ohne Kolonie | Entzündungsgrad mit Kolonie | Nekrose | Makrophagen | Organisation, zeitliche Einordnung | Hauptcharakter der Veränderung | Bemerkung | Fazit | Zahlen |
|-------------------------------|---|---|--|---|--|--|---|--|--|---|---|
| 3 Tage p.i. | BALB/c OlaHsd | 1. <u>Neutrophile, eosinophile, Granulozyten</u> 2. Makrophagen | mittelgradig, z.T. hochgradig | mittel- bis hochgradig | geringgradig | gering- bis mittelgradig | vereinzelt aktivierte Fibroblasten, Gefäß- einsprossungen; akut | <u>eitrig</u> ; oft eitrig- histiozytär | relativ wenige Kolonien | mäßige Immunabwehr; wenige Kolonien; eitriger Charakter oft mit Makrophagen | 56 infizierte Tiere; 53,6 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 0,59 in PP, 0,25 in SH, 0,84 gesamt; 87,5 % veränderte u. 12,5 % unveränderte Tiere |
| | C57BL/6 OlaHsd | 1. <u>Neutrophile, eosinophile, Granulozyten in dichter Aggregation</u> 2. Makrophagen 3. Aktivierte Fibroblasten 4. Gefäßeinsprossung | mittel- bis hochgradig | z.T. geringgradig, z.T. mittelgradig, z.T. hochgradig | hochgradig (Kolliquations- nekrosen) | gering- bis mittelgradig | geringgradig (aktivierte Fibroblasten, Gefäß- einsprossung); akut | <u>eitrig-nekrotisierend- histiozytär</u> ; z.T. in Organisation | mäßig viele Kolonien; z.T. Umgebung der PP nur wenig betroffen; dichte Aggregationen von Granulozyten -> konfluierende Granulozyten -> Kolliquationsnekrosen | starke, effektive Immunabwehr; mäßig viele Kolonien; eitrig- nekrotisierender Charakter mit schon beginnender Organisation; Kolliquationsnekrosen | 36 infizierte Tiere; 97,2 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 2,17 in PP, 0,50 in SH, 2,67 gesamt; 100 % veränderte u. 0 % unveränderte Tiere |
| | C3H/ HeNHSd | 1. <u>Neutrophile, eosinophile, Granulozyten in sehr dichter Aggregation</u> 2. Makrophagen | mittel- bis hochgradig | mittel- bis hochgradig, z.T. höchstgradig | hochgradig (Kolliquations- nekrosen) | wenige | vereinzelt; akut | <u>eitrig-nekrotisierend- z.T. eitrig- nekrotisierend- histiozytär</u> | relativ viele Kolonien; z.T. Umgebung der PP nur wenig betroffen; sehr dichte Aggregationen von Granulozyten -> konfluierende Granulozyten -> große Kolliquationsnekrosen | sehr starke, wenig effektive Immun- abwehr; viele versprengte Kolonien; eitrig-nekrotisierender Charakter; große Kolliquationsnekrosen | 54 infizierte Tiere; 98,1 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 3,06 in PP, 1,39 in SH, 4,44 gesamt; 100 % veränderte u. 0 % unveränderte Tiere |
| | 129P ₂ / OlaHsd | 1. <u>Neutrophile, eosinophile, Granulozyten in mehr oder weniger dichter Aggregation</u> 2. Makrophagen | gering- bis mittelgradig, z.T. hochgradig | z.T. geringgradig, z.T. mittelgradig, z.T. hochgradig | gering- bis hochgradig (z.T. Kolliqua- tionsnekrosen) | wenige | keine Organisation; akut | <u>eitrig (-nekrotisierend)</u> ; z.T. starke Nekrosen | relativ wenige Kolonien; Umgebung unter- schiedlich stark betroffen; z.T. Aggregationen von Granulozyten -> konfluierende Granulozyten -> Kolliquationsnekrosen | mäßige bis starke Immunabwehr; wenige Kolonien; eitriger Charakter; z.T. große Kolliquationsnekrosen | 54 infizierte Tiere; 38,9 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 0,44 in PP, 0,04 in SH, 0,48 gesamt; 70,4 % veränderte u. 29,6 % unveränderte Tiere |
| 9 Tage p.i. | BALB/c OlaHsd | 1. <u>Neutrophile, eosinophile, Granulozyten</u> 2. Makrophagen 3. Aktivierte Fibroblasten 4. Gefäßeinsprossung | gering- bis mittelgradig, z.T. hochgradig | mittel- bis hochgradig | geringgradig | gering- bis mittelgradig | geringgradig/dezent; akut, z.T. subakut | <u>eitrig</u> ; z.T. beginnende Organisation | z.T. wie Tag 3 p.i.; z.T. in beginnender Organisation; vereinzelt geringgradige, perivaskuläre Plasmazellinfiltration | noch stark eitriger Charakter; beginnende Granulations- gewebsbildung; relativ viele Kolonien | 54 infizierte Tiere; 77,8 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 2,65 in PP, 0,70 in SH, 3,35 gesamt; 94,4 % veränderte u. 5,6 % unveränderte Tiere |
| | C57BL/6 OlaHsd | 1. <u>Makrophagen</u> 2. <u>Aktivierte Fibroblasten</u> 3. <u>Gefäßeinsprossung</u> 4. <u>V.a. perivaskulär Plasmazellen</u> 5. Neutrophile, eosinophile Granulozyten (im Bereich der Kolonien) | gering- bis mittelgradig, z.T. hochgradig | mittel- bis hochgradig | geringgradig | mittelgradig | mittelgradig (aktivierte Fibroblasten, Gefäß- einsprossung); oft chronisch, teils akut | <u>eitrig-histiozytär mit Granulationsgewebs- bildung und vorwiegend perivaskulären Plasmazellinfiltraten</u> ; z.T. eitrig | wenige Kolonien; <u>typisches Erscheinungsbild</u> ; lumenwärts versprengte Kolonien umgeben von kleinem Saum neutrophiler Granulozyten; umrahmt von Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßeinsprossung und Makrophagen; vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltration | starke, effektive, weit voran- geschrittene Immunabwehr; wenige Kolonien; Organisation weit vorangeschritten | 36 infizierte Tiere; 41,7 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 0,56 in PP, 0,08 in SH, 0,64 gesamt; 97,2 % veränderte Tiere u. 2,8 % unveränderte Tiere |
| | C3H/HeNHSd | 1. <u>Makrophagen</u> 2. <u>aktivierte Fibroblasten</u> 3. <u>Gefäßeinsprossung</u> 4. <u>v.a. perivaskulär Plasmazellen</u> 5. Neutrophile, eosinophile Granulozyten (im Bereich der Kolonien) | mittelgradig, z.T. hochgradig | mittel- bis hochgradig | geringgradig | mittelgradig | mittelgradig (aktivierte Fibroblasten, Gefäß- einsprossung); oft chronisch, teils akut | <u>eitrig-histiozytär mit Granulationsgewebs- bildung und vorwiegend perivaskulären Plasmazellinfiltraten</u> ; z.T. eitrig- nekrotisierend | relativ viele Kolonien; <u>typisches Erscheinungsbild</u> ; lumenwärts versprengte Kolonien umgeben von kleinem Saum neutrophiler Granulozyten; Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßeinsprossung und Makrophagen; vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltration | weit vorangeschrittene, wenig effektive Immunabwehr gegen Bakterien; viele Kolonien; Organisation weit vorangeschritten | 54 infizierte Tiere; 90,7 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 1,69 in PP, 1,37 in SH, 3,06 gesamt; 100 % veränderte u. 0 % unveränderte Tiere |
| 129P ₂ / OlaHsd | 1. <u>Makrophagen</u> 2. <u>Aktivierte Fibroblasten</u> 3. <u>Gefäßeinsprossung</u> 4. <u>V.a. perivaskulär Plasmazellen</u> 5. Neutrophile, eosinophile Granulozyten (im Bereich der Kolonien) | mittelgradig, vereinzelt hochgradig | mittel- bis hochgradig | geringgradig | mittelgradig | mittelgradig (aktivierte Fibroblasten, Gefäß- einsprossung); weniger fortgeschritten als C57BL/6, C3H/HeN; z.T. eitrig mit beginnender Organisation | z.T. <u>eitrig-histiozytär mit Granulationsgewebs- bildung u. vorwiegend perivaskulären Plasma- zellinfiltraten</u> (geringer als C57BL/6, C3H/HeN); z.T. eitrig mit beginnender Organisation | mäßig viele Kolonien; z.T. noch eitriger Charakter ähnlich wie Tag 3 p.i.; z.T. typisches Erscheinungsbild; lumenwärts versprengte Kolonien umgeben von kleinem Saum neutrophiler Granulozyten; Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßeinsprossungen u. Makrophagen; vorwiegend perivaskuläre Plasmazellinfiltration | z.T. weit, z.T. wenig vorangeschrittene Immunabwehr; mäßig viele Kolonien; Organisation z.T. recht weit vorangeschritten | 54 infizierte Tiere; 48,1 % der Tiere mit Kolonien; Kolonien/Tier: 0,67 in PP, 0,30 in SH, 0,96 gesamt; 92,6 % veränderte u. 7,4 % unveränderte Tiere | |

Tabelle 21: Zusammenfassung der Histopathomorphologie der Inzucht-Mausstämme zu beiden Zeitpunkten der *Y. enterocolitica*-Infektion

3.3.2.4 Immunologisch bedingte Veränderungen der Peyerschen Platten

In vielen PP aller untersuchten Inzucht-Mausstämme waren immunologisch verstärkt aktive Keimzentren anzutreffen. Die PP waren in diesen Fällen häufig vergrößert. Es wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen in Bezug auf diese Veränderung festgestellt (Daten hier nicht gezeigt).

3.3.2.5 Nebenbefunde

In keiner der untersuchten Dünndarmproben der Inzuchtmäuse konnte ein Hinweis auf andere bakterielle Infektionen, eine Vireninfektion oder auf einen Parasitenbefall des Darmes gefunden werden. Weiterhin konnten keine Anzeichen für andere Ursachen als *Y. enterocolitica* für das Entzündungsgeschehen identifiziert werden. Veränderungen wie Tumoren oder Fehlbildungen konnten in keinen der untersuchten Dünndarmschnittebenen der infizierten Tiere festgestellt werden. Lediglich bei einem C57BL/6OlaHsd-Kontrolltier war eine massive Infiltration der Schleimhaut und der PP mit lymphoblastischen Zellen zu beobachten. Hier könnte es sich evtl. um ein Frühstadium eines malignen Lymphomes handeln. Weitere Veränderungen konnten bei diesem Tier nicht festgestellt werden.

In einigen Abschnitten der Darmproben, vor allem in stark kotgefüllten Bereichen, war eine Beurteilung des Gewebes nicht möglich, da hier eine vorangeschrittene Autolyse die Zotten und z.T. bereits die Kryptenbereiche zerstört hatte.

Neben den in den Kapiteln 3.3.2.1 (ab Seite 84) und 3.3.2.2 (ab Seite 89) erwähnten Veränderungen konnten vereinzelt geringgradige, akute Oedeme der Darmschleimhaut beobachtet werden.

3.3.3 Quantifizierungen der Veränderungen

3.3.3.1 Anzahl Peyersche Platten

Die Anzahl der PP differierte innerhalb und zwischen den einzelnen Versuchsgruppen erheblich. Die vier verschiedenen Inzucht-Mausstämme besaßen im Vergleich eine signifikant unterschiedliche Anzahl an PP (siehe Tabelle 23, Seite 114). Dagegen lag zwischen Männchen und Weibchen und auch zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i. innerhalb eines Stammes größtenteils keine signifikant unterschiedliche Anzahl der PP vor. Eine der zwei Ausnahmen bildete der Stamm BALB/c. Die Männchen wiesen signifikant mehr PP auf als die Weibchen am Tag 9 p.i., und die Zahl der PP der BALB/cOlaHsd-Männchen war außerdem am Tag 9 p.i. signifikant höher als am dritten Tag p.i. Die zweite Ausnahme bildeten die Weibchen des Stammes C3H/HeNHsd. Bei diesen Tieren wurden am Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i. signifikant unterschiedlich viele PP gezählt. Die Weibchen wiesen neun Tage p.i. mehr PP auf.

Die Tabelle 22 gibt eine Übersicht über das Vorkommen von PP bei den verschiedenen Stämmen und Versuchsgruppen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten. Weiterhin zeigt Tabelle 23 die signifikanten Unterschiede in der Anzahl der PP zwischen allen vier unter-

suchten Inzucht-Mausstämmen (Männchen und Weibchen gemeinsam) zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

| | | Summe Anzahl aller PP | | Median Anzahl PP | |
|---|----------|-----------------------|-------------|------------------|-------------|
| | | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. |
| BALB/cOlaHsd (122 Tiere) | Männchen | 158 → | 213 ↑ | 6 → | 7 ↑ |
| | Weibchen | 170 | 158 ↑ | 6 | 6 ↑ |
| C57BL/6OlaHsd (80 Tiere) | Männchen | 65 | 76 | 4 | 4 |
| | Weibchen | 69 | 70 | 4 | 4 |
| C3H/HeNHsd (120 Tiere) | Männchen | 134 | 150 | 5 | 5 |
| | Weibchen | 141 → | 173 | 5 → | 6 |
| 129P₂/OlaHsd (120 Tiere) | Männchen | 76 | 80 | 3 | 3 |
| | Weibchen | 85 | 82 | 3 | 3 |

Tabelle 22: Übersicht über die Anzahl der Peyerschen Platten für die jeweiligen Versuchsgruppen

Signifikante Unterschiede in der Anzahl der PP zwischen verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Geschlechtes bzw. zwischen Männchen und Weibchen zu einem Zeitpunkt werden mit Pfeilen angegeben. Der Pfeil zeigt zur signifikant höheren Anzahl der PP.

| | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| 129P ₂ /OlaHsd | Anzahl PP gesamt | ↓xxx | ↓xxx | ↓xxx | ↓xxx | ↓xx | ↓xx |
| Stämme | | 129P ₂ /OlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| BALB/cOlaHsd | Anzahl PP gesamt | ↑xxx | ↑xxx | ↑x | ↑x | ↑xxx | ↑xxx |
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C3H/HeNHsd | Anzahl PP gesamt | ↓x | ↓x | ↑xxx | ↑xxx | ↑xxx | ↑xxx |
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C57BL/6OlaHsd | Anzahl PP gesamt | ↓xxx | ↓xxx | ↓xxx | ↓xxx | ↑xx | ↑xx |

Tabelle 23: Übersicht über die signifikant unterschiedliche Anzahl der Peyerschen Platten insgesamt zwischen je zwei Inzuchtstämmen ohne Trennung der Geschlechter (Stammvergleich)

Signifikanzen für die Anzahl der PP gesamt zwischen je zwei verschiedenen Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt: X ($p < 0,05$) = signifikant, XX ($p < 0,01$) = hoch signifikant, XXX ($p < 0,01$) = höchst signifikant, - ($p \geq 0,05$) = nicht signifikant; in erster Spalte genannter Stamm mit niedrigerer (↓) bzw. höherer (↑) Anzahl der PP gesamt als Vergleichsstamm; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

3.3.3.2 Anzahl der Kolonien

Traten Yersinienkolonien in den PP bzw. in der Schleimhaut auf, so handelte es sich größtenteils nur um eine einzelne Kolonie. Seltener waren mehrere, unterschiedliche Areale der PP betroffen. Der Abstand der Kolonien zueinander fiel je nach Ausmaß der entzündlichen Veränderungen rund um die Kolonien unterschiedlich aus. In den 89 PP mit Kolonien der C57BL/6OlaHsd-Tiere wiesen lediglich fünf PP der Männchen drei Tage p.i. und eine PP der Weibchen am Tag 9 p.i. jeweils zwei Kolonien auf. Noch weniger PP mit mehreren Kolonien traten bei den 129P₂/OlaHsd-Mäusen auf. Von den 52 PP mit Kolonien hatten bei den Männchen neun Tage p.i. nur eine PP zwei und eine weitere PP drei Kolonien. Alle anderen PP mit Kolonien besaßen nur eine einzelne Bakterienkolonie. Die BALB/cOlaHsd-Mäuse wiesen nur in 14 von 154 PP mit Kolonien mehrere Yersinienkolonien gleichzeitig auf (ein Männchen drei Tage p.i., elf Männchen und zwei Weibchen neun Tage p.i.). Die meisten mehrfachen Kolonien je PP konnten bei den C3H/HeNHsd-Mäusen beobachtet werden. Insgesamt enthielten 204 PP Yersinienkolonien. Davon konnten drei Tage p.i. bei den Männchen 15 PP mit je zwei, vier PP mit je drei und eine PP mit sogar vier Kolonien und bei den Weibchen zu diesem Untersuchungszeitpunkt sechs PP mit zwei Kolonien beobachtet werden. Neun Tage p.i. konnten bei den Männchen vier und bei den Weibchen zwei PP mit je zwei Kolonien gefunden werden.

In Tabelle 24 gibt eine Übersicht für die verschiedenen Inzucht-Mausstämme über die Anzahl der PP, die mehr als eine Kolonie beinhalten.

| 3 Tage p.i. | Männchen | | | | Weibchen | | | |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | Prozent PP mit 2 Kolonien/PP | Prozent PP mit 3 Kolonien/PP | Prozent PP mit 4 Kolonien/PP | Anzahl PP mit Kolonie(n) | Prozent PP mit 2 Kolonien/PP | Prozent PP mit 3 Kolonien/PP | Prozent PP mit 4 Kolonien/PP | Anzahl PP mit Kolonie(n) |
| BALB/cOlaHsd | 5 | 0 | 0 | 19 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| C57BL/6OlaHsd | 15 | 0 | 0 | 34 | 0 | 0 | 0 | 36 |
| C3H/HeNHsd | 20 | 5 | 1 | 75 | 12 | 0 | 0 | 49 |
| 129P ₂ /OlaHsd | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 14 |

| 9 Tage p.i. | Männchen | | | | Weibchen | | | |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | Prozent PP mit 2 Kolonien/PP | Prozent PP mit 3 Kolonien/PP | Prozent PP mit 4 Kolonien/PP | Anzahl PP mit Kolonie(n) | Prozent PP mit 2 Kolonien/PP | Prozent PP mit 3 Kolonien/PP | Prozent PP mit 4 Kolonien/PP | Anzahl PP mit Kolonie(n) |
| BALB/cOlaHsd | 15 | 0 | 0 | 74 | 4 | 0 | 0 | 48 |
| C57BL/6OlaHsd | 0 | 0 | 0 | 12 | 14 | 0 | 0 | 7 |
| C3H/HeNHsd | 11 | 0 | 0 | 36 | 5 | 0 | 0 | 44 |
| 129P ₂ /OlaHsd | 5 | 5 | 0 | 22 | 0 | 0 | 0 | 7 |

Tabelle 24: Prozentuales Vorkommen von mehr als einer Kolonie je Peyerscher Platte

Die überwiegende Zahl der Bakterienkolonien war im letzten Drittel der Darmprobe (aborales Ileum) lokalisiert, wobei die Koloniezahlen von oral nach aboral zunahmen. Dies war besonders deutlich bei den Stämmen C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd zu erkennen. Am Tag 3 p.i. traf dies auch für C57BL/6OlaHsd zu. Neun Tage nach der Infektion nahmen die Koloniezahlen jedoch ab, und damit war bei diesem Stamm kein deutlicher Unterschied im häufigeren Auftreten der Yersinienkolonien im aboralen Drittel des Dünndarmes mehr zu

beobachten. Lediglich bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen war zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine gleichmäßige Verteilung der Yersinienkolonien über die drei untersuchten Darmabschnitte zu notieren.

Die Tabelle 25 zeigt in einer Übersicht die in den verschiedenen Dritteln der untersuchten aboralen Dünndarmprobe auftretenden Koloniezahlen der verschiedenen Inzucht-Mausstämme. In die Daten gehen die Kolonien in den PP und diejenigen aus der Schleimhaut gemeinsam ein.

| | | Durchschnittliche Anzahl Kolonien/Tier | | | | Durchschnittliche Anzahl Kolonien/Tier | |
|---|------------|--|-------------|-------------|-------------|--|-------------|
| | | Männlich | | Weiblich | | | |
| | | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. |
| BALB/cOlaHsd (122 Tiere) | 1. Drittel | 0,30 | 1,52 | 0,27 | 0,52 | 0,27 | 1,02 |
| | 2. Drittel | 0,37 | 1,41 | 0,17 | 0,96 | 0,27 | 1,19 |
| | 3. Drittel | 0,30 | 1,48 | 0,31 | 0,82 | 0,30 | 1,15 |
| | Summe | 0,96 | 4,41 | 0,75 | 2,30 | 0,84 | 3,35 |
| C57BL/6OlaHsd (80 Tiere) | 1. Drittel | 0,56 | 0,22 | 0,67 | 0,17 | 0,61 | 0,19 |
| | 2. Drittel | 0,89 | 0,28 | 0,67 | 0,17 | 0,78 | 0,22 |
| | 3. Drittel | 1,28 | 0,28 | 1,28 | 0,17 | 1,28 | 0,22 |
| | Summe | 2,72 | 0,78 | 2,61 | 0,50 | 2,67 | 0,64 |
| C3H/HeNHsd (120 Tiere) | 1. Drittel | 0,96 | 0,67 | 1,04 | 0,74 | 1,00 | 0,70 |
| | 2. Drittel | 1,26 | 0,85 | 1,11 | 1,30 | 1,19 | 1,07 |
| | 3. Drittel | 2,74 | 1,11 | 1,78 | 1,44 | 2,26 | 1,28 |
| | Summe | 4,96 | 2,63 | 3,93 | 3,48 | 4,44 | 3,06 |
| 129P_o/OlaHsd (120 Tiere) | 1. Drittel | 0,04 | 0,22 | 0,07 | 0,11 | 0,06 | 0,17 |
| | 2. Drittel | 0,11 | 0,37 | 0,15 | 0,33 | 0,13 | 0,35 |
| | 3. Drittel | 0,22 | 0,74 | 0,37 | 0,15 | 0,30 | 0,44 |
| | Summe | 0,37 | 1,33 | 0,59 | 0,59 | 0,48 | 0,96 |

Tabelle 25: Lokalisation der Yersinienkolonien in den Dritteln der untersuchten Dünndarmprobe

Die in dieser Arbeit untersuchten Darmproben umfassten jeweils das aborale Drittel des gesamten Dünndarmes (beinhaltete aborales Jejunum und gesamtes Ileum), das wiederum unterteilt wurde in drei Abschnitte: 1. Drittel = oraler Abschnitt der Darmprobe (Jejunum); 2. Drittel = mittlerer Abschnitt der Darmprobe (Jejunum u. Ileum); 3. Drittel = aboraler Abschnitt der Darmprobe (Ileum)

Vergleich der insgesamt aufgetretenen Koloniezahlen

Für den Vergleich der insgesamt aufgetretenen Koloniezahlen wird in dieser Arbeit der Vergleich der Kolonien je Tier für die Versuchsgruppen zu einem Zeitpunkt verwendet. In diesen Parameter gehen sowohl die Kolonien aus den PP als auch diejenigen aus der Schleimhaut ein. Die Koloniezahlen können nicht auf die gesamte Anzahl der PP bezogen und je PP angegeben werden, da die Anzahl der Kolonien in der Schleimhaut unabhängig von der Anzahl der PP war. In der Folge wird entsprechend von der „Koloniezahl gesamt je Tier“ gesprochen.

Es werden nachfolgend Vergleiche der Koloniezahlen je Tier innerhalb eines Stammes an- gestellt, d.h. Vergleiche der Männchen und Weibchen zu je einem Zeitpunkt, wie auch Vergleiche der Werte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten je eines Geschlechtes (T3-T9). Dies ist möglich, da größtenteils keine signifikant unterschiedliche Anzahl an PP zwischen Männchen und Weibchen und auch nicht zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i. vorlag. Die zwei Ausnahmen bilden BALB/c und die Weibchen des Stammes C3H/HeNHsd (siehe Kapitel 3.3.3.1, Seite 113). Im Vergleich ist an diesen Stellen daher die unterschiedliche Anzahl der PP zu beachten.

Zwischen Männchen und Weibchen traten lediglich bei dem Stamm BALB/cOlaHsd zum Tag 9 p.i. signifikant höhere Werte bei den Männchen für die Anzahl der Kolonien je Tier auf. Dies könnte an der auch signifikant unterschiedlichen Anzahl an PP am Tag 9 p.i. liegen (s.o.). Am Tag 3 p.i. waren die Werte bei diesem Stamm zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich. Bei allen anderen untersuchten Mausstämmen waren die Kolonie- zahlen je Tier der beiden Geschlechter zu beiden Untersuchungszeitpunkten ähnlich (nicht signifikant unterschiedlich).

Im Verlauf der Infektion waren die Stämme C3H/HeNHsd (Männchen) und C57BL/6OlaHsd (beide Geschlechter) in der Lage, die Koloniezahl je Tier nach neun Tagen p.i. signifikant zu reduzieren. Hingegen stieg die Anzahl der Kolonien je Tier bei den Stämmen BALB/cOlaHsd (Männchen und Weibchen) und 129P₂/OlaHsd (Männchen) signifikant an. Die Weibchen der 129P₂/OlaHsd-Tiere hielten die Koloniezahl je Tier auf gleichem Niveau. Trotz der signifikant geringeren Zahl an PP bei den Weibchen des Stammes C3H/HeNHsd war keine signifikante Abnahme der Koloniezahl je Tier insgesamt am Tag 9 p.i., wie sie bei den Männchen dieses Inzuchtstammes zu beobachten war, zu erkennen.

Die Abbildung 20 stellt den Verlauf der Koloniezunahme bzw. -abnahme über den Infektions- verlauf für die verschiedenen Geschlechter und Zeitpunkte grafisch dar.

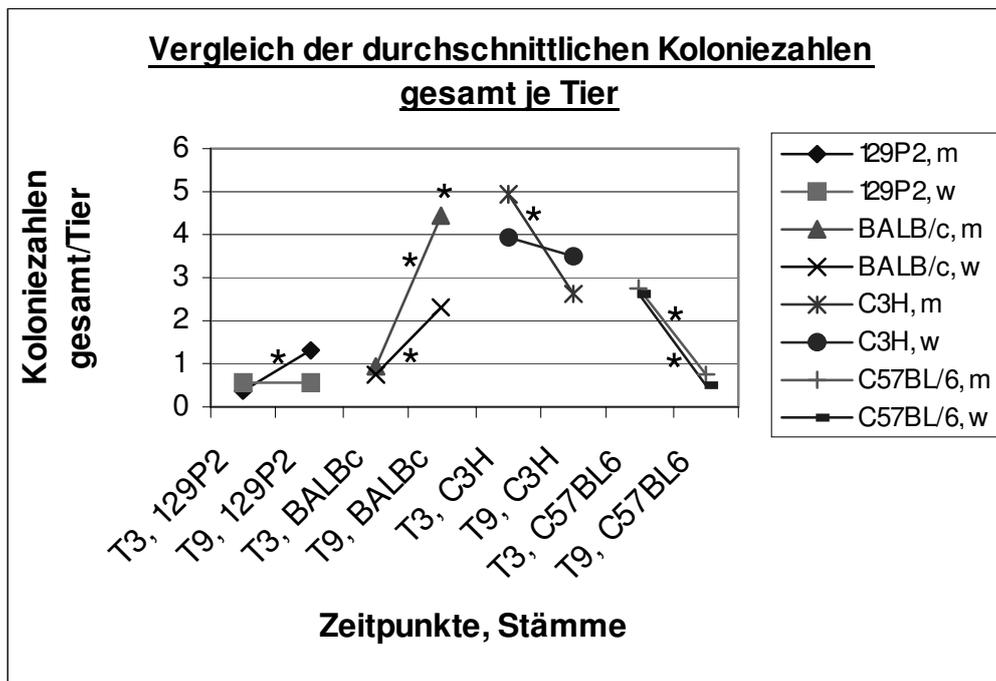


Abbildung 20: Vergleich der durchschnittlichen Koloniezahlen gesamt je Tier

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche absolute Koloniezahlen insgesamt zwischen Tag 3 und Tag 9 p.i. bei jeweiligem Geschlecht;

* über den Prozentwerten an Tag 3 bzw. Tag 9 p.i. = signifikant unterschiedliche absolute Koloniezahlen insgesamt zwischen Männchen und Weibchen; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

Der Vergleich der Koloniezahlen gesamt je Tier zwischen den Mausstämmen (Niveau der Koloniezahlen) ist nur bedingt möglich, da die Stämme eine signifikant unterschiedliche Anzahl an PP aufwiesen. Die Bakterienkolonien traten in einer größeren Zahl in diesen lymphatischen Einrichtungen des Darmes auf als in der Schleimhaut (s.u.). Es ist daher davon auszugehen, dass ein Stamm mit mehr PP auch mehr Kolonien gesamt aufweist. Ohne Bezug der Koloniezahlen auf die Anzahl der PP ist entsprechend ein Vergleich der Koloniezahlen gesamt je Tier zwischen den Stämmen nur bedingt möglich. Ein Vergleich der Koloniezahlen bezogen auf die Anzahl der PP findet weiter unten in diesem Kapitel statt und wird in der Abbildung 23 (Seite 124) dargestellt.

Im Vergleich der Stämme ohne Geschlechtertrennung für den Parameter „Koloniezahlen gesamt je Tier“ konnte festgestellt werden, dass die C3H/HeNHsd-Tiere zu beiden Untersuchungszeitpunkten die signifikant meisten Kolonien insgesamt besaßen. Lediglich am Tag 9 p.i. waren ähnliche Koloniezahlen bei den C3H/HeNHsd- und BALB/cOlaHsd-Mäusen zu erkennen. Dagegen wies 129P₂/OlaHsd die signifikant niedrigsten Koloniezahlen insgesamt je Tier im Stammvergleich auf. Nur am Tag 3 p.i. unterschieden sie sich nicht von der Koloniezahl gesamt je Tier der BALB/cOlaHsd-Tiere und am Tag 9 p.i. mit derjenigen der C57BL/6OlaHsd-Mäuse. Im Vergleich der Stämme C57BL/6OlaHsd und BALB/cOlaHsd war eine stark gegenläufige Entwicklung der Koloniezahlen zu erkennen. Während bei

BALB/cOlaHsd die Koloniezahl gesamt je Tier signifikant zunahm, nahm sie bei C57BL/6OlaHsd signifikant ab. Die Koloniezahlen gesamt je Tier unterschieden sich zu den beiden jeweiligen Untersuchungszeitpunkten entsprechend höchst signifikant.

Tabelle 26 gibt eine Übersicht über die signifikant unterschiedlichen Koloniezahlen gesamt je Tier zwischen je zwei Inzuchtstämmen ohne Trennung der Geschlechter (Stammvergleich).

| | | | | | | | |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| 129P ₂ /OlaHsd | Anzahl Kolonien gesamt | - | ↓xxx | ↓xxx | ↓xxx | ↓xxx | - |
| Stämme | | 129P ₂ /OlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| BALB/cOlaHsd | Anzahl Kolonien gesamt | - | ↑xxx | ↓xxx | - | ↓xxx | ↑xxx |
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C3H/HeNHsd | Anzahl Kolonien gesamt | ↑xxx | - | ↑xxx | ↑xxx | ↑xxx | ↑xxx |
| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | |
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C57BL/6OlaHsd | Anzahl Kolonien gesamt | ↑xxx | ↓xxx | ↓xxx | ↓xxx | ↑xxx | - |

Tabelle 26: Übersicht über die signifikant unterschiedlichen Koloniezahlen insgesamt zwischen je zwei Inzuchtstämmen ohne Trennung der Geschlechter (Stammvergleich)

Signifikanzen für die Koloniezahlen gesamt zwischen je zwei verschiedenen Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt: X ($p < 0,05$) = signifikant, XX ($p < 0,01$) = hoch signifikant, XXX ($p < 0,01$) = höchst signifikant, - ($p \geq 0,05$) = nicht signifikant; in erster Spalte genannter Stamm mit niedrigeren (↓) bzw. höheren (↑) Koloniezahlen gesamt als Vergleichsstamm; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

Vergleich des Auftretens der Yersinienkolonien in den verschiedenen Lokalisationen Peyer-sche Platte und Schleimhaut

Weiterhin wurde das Auftreten der Kolonien nach Lokalisationen getrennt betrachtet. Zum einen konnten Kolonien in den PP, zum anderen in der Schleimhaut beobachtet werden. Um die beiden Lokalisationen PP und Schleimhaut miteinander vergleichen zu können, wurden wie für die Gesamtkoloniezahl die Koloniezahlen in den PP bzw. der Schleimhaut je Tier für die jeweiligen Versuchsgruppen zu einem Zeitpunkt verwendet.

Im Vergleich der Lokalisationen der Kolonien in der PP oder in der Schleimhaut wurde bei C57BL/6OlaHsd einheitlich die größere Anzahl der Kolonien je Tier zu allen Zeitpunkten und bei beiden Geschlechtern in den PP beobachtet. Am Tag 3 p.i. traten bei den BALB/cOlaHsd-Männchen signifikant mehr Kolonien in den PP als in der Schleimhaut je Tier auf. Die Weibchen dieses Stammes hatten zu diesem Zeitpunkt vergleichbare Koloniezahlen in den beiden Lokalisationen. Dagegen waren bei beiden Geschlechtern am Tag 9 p.i. signifikant

mehr Kolonien in den PP je Tier anzutreffen. Bei den 129P₂/OlaHsd-Mäusen war die Entwicklung genau umgekehrt zu den BALB/cOlaHsd-Tieren. Drei Tage nach der Infektion waren signifikant mehr Kolonien in den PP je Tier zu erkennen. Am Tag 9 p.i. hatten nur noch die Männchen signifikant mehr Kolonien in den PP je Tier als in der Schleimhaut. Dagegen besaßen die C3H/HeNHsd-Tiere in den Peyerschen Platten und der Schleimhaut nicht signifikant unterschiedlich viele Kolonien je Tier. Lediglich die Männchen dieses Inzuchtstammes besaßen drei Tage p.i. signifikant mehr Yersinienkolonien in den PP als in der Schleimhaut je Tier.

In Abbildung 21 sind vergleichend die Koloniezahlen in den PP und in der Schleimhaut je Tier grafisch dargestellt. Eine Übersicht über die Signifikanzen der Differenzen zwischen den Koloniezahlen in den PP und denen in der Schleimhaut je Tier je Versuchsgruppe gibt Tabelle 27.

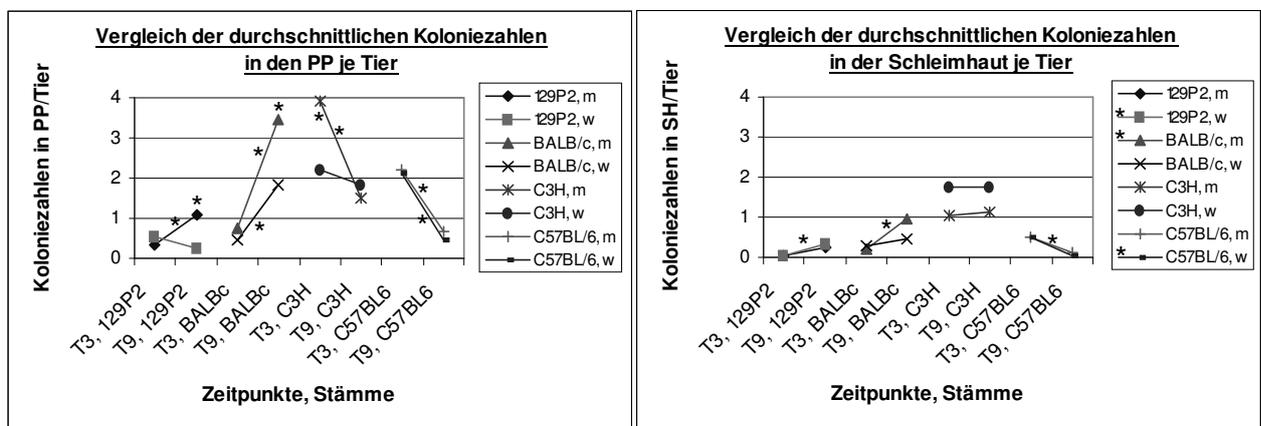


Abbildung 21: Vergleich der Koloniezahlen in den Peyerschen Platten bzw. in der Schleimhaut je Tier

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche absolute Koloniezahlen in den PP bzw. in der Schleimhaut zwischen Tag 3 und Tag 9 p.i. für das jeweilige Geschlecht;

* über/unter den Prozentwerten an Tag 3 bzw. Tag 9 p.i. = signifikant unterschiedliche absolute Koloniezahlen in den PP bzw. in der Schleimhaut zwischen Männchen und Weibchen; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

| Stamm, Zeitpunkt | | 129P ₂ /OlaHsd | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|--|---|---------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
| | | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. | 3 Tage p.i. | 9 Tage p.i. |
| Differenz Anzahl Kolonien in den PP - Anzahl Kolonien in der Schleimhaut | m | ↑xxx | ↑xx | ↑x | ↑xxx | ↑xxx | - | ↑xxx | ↑x |
| | w | ↑xxx | - | - | ↑xxx | - | - | ↑xxx | ↑x |

Tabelle 27: Übersicht über die Signifikanzen der Differenzen zwischen der Koloniezahl in den Peyersche Platten und der Koloniezahl in der Schleimhaut für die Versuchsgruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Signifikanzen für die Differenzen zwischen der Koloniezahl in den PP und der Koloniezahl in der Schleimhaut für die Versuchsgruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten: X ($p < 0,05$) = signifikant, XX ($p < 0,01$) = hoch signifikant, XXX ($p < 0,01$) = höchst signifikant, - ($p \geq 0,05$) = nicht signifikant; Anzahl der Kolonien in PP höher (↑) als Anzahl der Kolonien in Schleimhaut; m = Männchen; w = Weibchen

Im Vergleich der Stämme bezüglich des Auftretens der Yersinienkolonien in den unterschiedlichen Lokalisationen wurde einheitlich festgestellt, dass bei allen Inzucht-Mausstämmen immer mehr als die Hälfte der gezählten Kolonien in den PP auftraten. Unter keinen Umständen traten in den PP weniger Kolonien auf als in der Schleimhaut. Beim Stamm 129P₂/OlaHsd nahm der prozentuale Anteil der Kolonien in der Schleimhaut im Verhältnis zum Anteil der Kolonien in den PP im Laufe der Infektion signifikant zu, wohingegen bei den Stämmen BALB/cOlaHsd und C57BL/6OlaHsd im Verhältnis eine Abnahme des prozentualen Anteils der Kolonien in der Schleimhaut zu erkennen war. Die C3H/HeNHsd-Mäuse wiesen im Vergleich zu den anderen Inzuchtstämmen zu beiden Zeitpunkten den höchsten prozentualen Anteil an Kolonien in der Schleimhaut auf. Die Werte dieses Mausstammes waren zu beiden Untersuchungszeitpunkten vergleichbar. Lediglich die Zahl der Kolonien in den PP der C3H/HeNHsd-Männchen nahm signifikant ab, wodurch sich auf den Stamm bezogen das Verhältnis der Kolonien in den beiden Lokalisationen zugunsten der Kolonien in der Schleimhaut leicht verschob. Dennoch überwog auch hier die Zahl der Kolonien innerhalb der PP. In Abbildung 22 sind die prozentualen Verteilungen der Kolonien in den beiden Lokalisationen für alle vier Inzuchtstämmen vergleichend dargestellt.

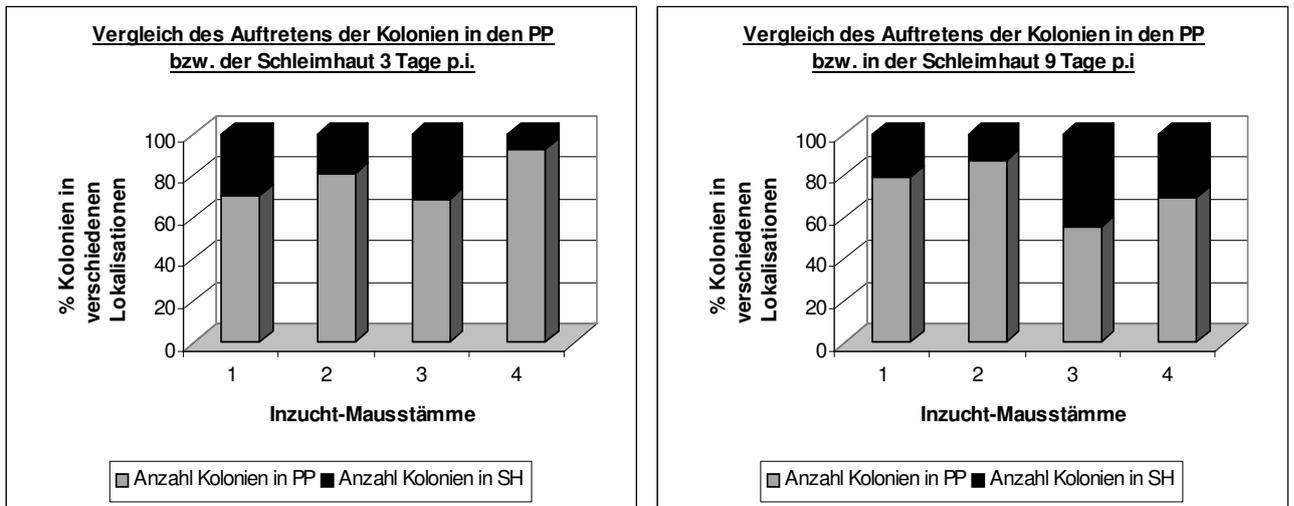


Abbildung 22: Vergleichende Übersicht über das prozentuale Auftreten der Yersinienkolonien in den verschiedenen Lokalisationen

1 = BALB/cOlaHsd; 2 = C57BL/6OlaHsd; 3 = C3H/HeNHsd; 4 = 129P₂/OlaHsd; SH = Schleimhaut

Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der Kolonien in der Schleimhaut

Für den Vergleich der Kolonien in der Schleimhaut waren innerhalb der Stämme die Vergleiche der Geschlechter zu einem Zeitpunkt und die Betrachtung der Kinetik innerhalb eines Geschlechtes (Tag 3 – Tag 9 p.i.) unter der Verwendung des Parameters „Koloniezahl in der Schleimhaut je Tier“ möglich. Die Werte wurden nicht durch die unterschiedliche Anzahl der PP der verschiedenen Stämme beeinflusst. Daher konnte mit diesem Parameter ein Stammvergleich (Niveau der Koloniezahl) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden.

Zwischen den Männchen und Weibchen aller untersuchten Stämme waren zu beiden Infektionszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Kolonien in der Schleimhaut je Tier zu beobachten.

Im Laufe der Infektion war bei den 129P₂/OlaHsd- und BALB/cOlaHsd-Tieren eine leichte Zunahme, bei den C3H/HeNHsd-Tieren ein Verbleiben der Werte auf vergleichbarem Niveau und bei den C57BL/6OlaHsd-Mäusen eine Abnahme der Koloniezahlen in der Schleimhaut je Tier zu erkennen. Signifikant unterschiedlich waren die Zu- bzw. Abnahmen bei den 129P₂/OlaHsd- und C57BL/6OlaHsd-Weibchen sowie den BALB/cOlaHsd-Männchen.

In der Zahl der Kolonien in der Schleimhaut je Tier konnten Inzuchtstamm-Unterschiede festgestellt werden. Die C3H/HeNHsd-Mäuse wiesen im Vergleich zu allen anderen drei Inzuchtstämmen zu beiden Untersuchungszeitpunkten die meisten Kolonien in der Schleimhaut je Tier auf ($p < 0,05$). Bei den 129P₂/OlaHsd-Tieren kamen die wenigsten Kolonien in der Schleimhaut vor. Außer im Vergleich zu C57BL/6OlaHsd am Tag 9 p.i. und zu Stamm BALB/cOlaHsd am Tag 3 p.i. waren diese Unterschiede in der Koloniezahl je Tier zu beiden Zeitpunkten zu allen weiteren Stämmen statistisch signifikant.

Abbildung 21 (Seite 120) stellt das Vorkommen der durchschnittlichen Koloniezahlen in der Schleimhaut je Tier dar. Eine Übersicht über die signifikant unterschiedlichen Koloniezahlen in der Schleimhaut im Vergleich jeweils zweier Stämme gibt die Tabelle 28 (Seite 125).

Vergleich der durchschnittlichen Koloniezahlen je PP

Der Vergleich der Koloniezahlen in den PP wird mit dem Parameter „durchschnittliche Koloniezahl in einer PP“ (siehe Abbildung 23, Seite 124) durchgeführt. Dazu wird die absolute Zahl der Kolonien in den PP je Versuchsgruppe auf die Zahl der vorhandenen PP je Versuchsgruppe bezogen und die Koloniezahl je PP angegeben, so dass der Unterschied in der Anzahl der PP in den verschiedenen Versuchsgruppen hier keine Auswirkung auf die Werte hat.

Signifikante Unterschiede der durchschnittlichen Koloniezahlen in einer PP traten zwischen Männchen und Weibchen bei den C3H/HeNHsd-Mäusen am Tag 3 p.i. und bei den 129P₂/OlaHsd- und BALB/cOlaHsd-Tieren am Tag 9 p.i. auf. Die Männchen hatten in diesen Fällen jeweils höhere Koloniezahlen als die Weibchen. Alle anderen Vergleiche der Geschlechter zu je einem Untersuchungszeitpunkt ergaben keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Koloniezahlen je PP.

Die BALB/cOlaHsd-Mäuse wiesen im Verlaufe der Infektion signifikant steigende und die C3H/HeNHsd- und C57BL/6-OlaHsd-Tiere signifikant sinkende durchschnittliche Koloniezahlen in einer PP auf. Bei den C3H/HeNHsd-Mäusen nahm die durchschnittliche Koloniezahl je PP der Männchen im Vergleich zu der der Weibchen jedoch stärker ab. Innerhalb des 129P₂/OlaHsd-Stammes konnte nur bei den Männchen eine signifikante Zunahme der durchschnittlichen Koloniezahl je PP festgestellt werden. Die Weibchen blieben nach neun Tagen p.i. auf einem vergleichbaren Niveau in ihrer Yersinienkoloniezahl je PP.

Im Stammvergleich waren bei 129P₂/OlaHsd und BALB/cOlaHsd am Tag 3 p.i. ähnliche durchschnittliche Koloniezahlen je PP festzustellen. Im Verlauf der Infektion nahmen außerdem sowohl die Koloniezahlen der BALB/cOlaHsd-Tiere als auch die der 129P₂/OlaHsd-Männchen in den PP zu. Dagegen wiesen die C3H/HeNHsd- und C57BL/6OlaHsd-Tiere ein höheres Niveau zu Beginn der Infektion auf. Neun Tage p.i. war bei diesen Stämmen die Koloniezahl aber geringer geworden. Es wurde deutlich festgestellt, dass die Männchen von C3H/HeNHsd am Tag 3 p.i. die meisten Kolonien in den PP aufwiesen. Die Weibchen dieses Stammes lagen mit ihren durchschnittlichen Koloniezahlen je PP zwar höher als die Tiere der Stämme 129P₂/OlaHsd und BALB/cOlaHsd, jedoch unter den durchschnittlichen Koloniezahlen der C57BL/6OlaHsd-Tiere. Am Tag 9 der Infektion wurden bei den C57BL/6OlaHsd-Mäusen zusammen mit den 129P₂/OlaHsd-Weibchen die wenigsten Bakterienkolonien je PP gefunden.

In der Abbildung 23 werden die Koloniezahlen in den PP bezogen auf die Gesamtzahl der PP für den Geschlechtervergleich, die Betrachtung der Kinetik und den Stammvergleich dargestellt. Die Angabe der Kolonien in den PP erfolgt je PP.

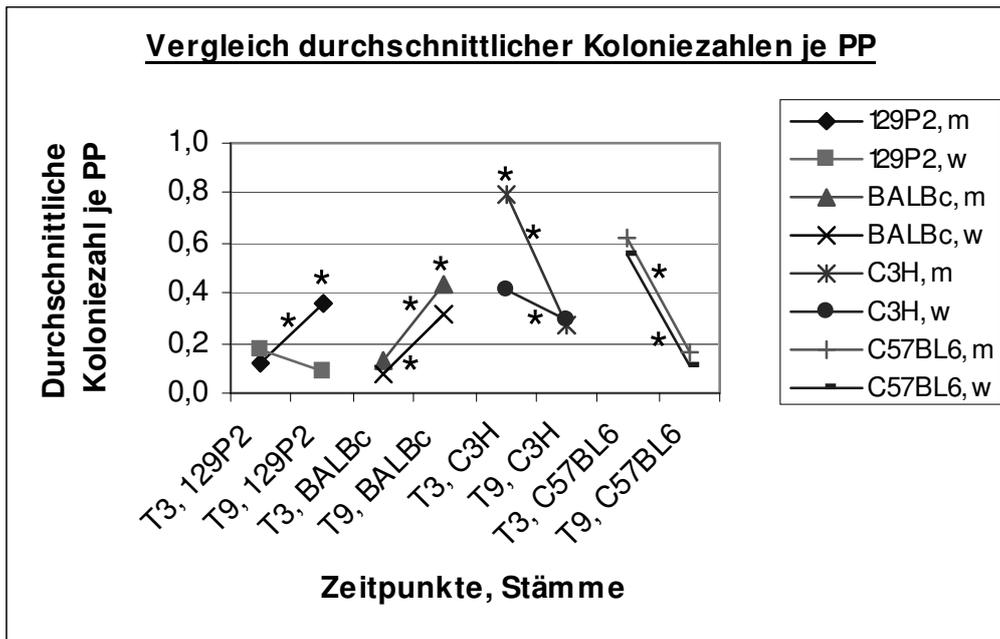


Abbildung 23: Vergleich der durchschnittlichen Koloniezahlen je Peyerscher Platte

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche durchschnittliche Koloniezahlen in einer PP zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i. je Geschlecht;

* über den Prozentwerten an Tag 3 bzw. Tag 9 = signifikant unterschiedliche durchschnittliche Koloniezahlen in einer PP zwischen Männchen und Weibchen; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

In Tabelle 28 wird eine Übersicht über die Vergleiche der durchschnittlichen Koloniezahlen je PP und der durchschnittlichen Koloniezahlen in der Schleimhaut zwischen je zwei Inzuchtstämmen ohne Trennung der Geschlechter (Stammvergleich) gegeben.

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| 129P ₂ /OlaHsd | durchschnittliche Koloniezahl je PP | - | ↑ xxx | ↓ xxx | ↑ xx | ↓ xxx | - |
| | Anzahl Kolonien in SH | - | ↓ x | ↓ xxx | ↓ xxx | ↓ xx | - |

| Stämme | | 129P ₂ /OlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|--------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------|--------------|-------------|---------------|--------------|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| BALB/cOlaHsd | durchschnittliche Koloniezahl je PP | - | ↓ xxx | ↓ xxx | - | ↓ xxx | ↓ xxx |
| | Anzahl Kolonien in SH | - | ↑ x | ↓ xxx | ↓ xx | ↓ x | ↑ xx |

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|------------|-------------------------------------|--------------|-------------|---------------------------|--------------|---------------|--------------|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C3H/HeNHsd | durchschnittliche Koloniezahl je PP | ↑ xxx | - | ↑ xxx | ↓ xxx | - | ↓ xxx |
| | Anzahl Kolonien in SH | ↑ xxx | ↑ xx | ↑ xxx | ↑ xxx | ↑ x | ↑ xxx |

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | |
|---------------|-------------------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|---------------------------|----|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C57BL/6OlaHsd | durchschnittliche Koloniezahl je PP | ↑ xxx | ↑ xxx | - | ↑ xxx | ↑ xxx | - |
| | Anzahl Kolonien in SH | ↑ x | ↓ xx | ↓ x | ↓ xxx | ↑ xx | - |

Tabelle 28: Vergleich der durchschnittlichen Koloniezahlen je Peyerscher Platte und der durchschnittlichen Koloniezahlen in der Schleimhaut zwischen je zwei Inzuchtstämmen ohne Trennung der Geschlechter zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Stammvergleich)

Signifikanzen für die unterschiedlichen Koloniezahlen zwischen je zwei verschiedenen Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt: X (p < 0,05) = signifikant, XX (p < 0,01) = hoch signifikant, XXX (p < 0,001) = höchst signifikant, - (p ≥ 0,05) = nicht signifikant; in erster Spalte genannter Stamm mit niedrigeren (↓) bzw. höheren (↑) Koloniezahlen als Vergleichsstamm je Lokalisation; T3 = 3 Tage p.i.; T9 = 9 Tage p.i.

3.3.3.3 Veränderte Peyersche Platten

Die Yersinieninfektion führte in der Schleimhaut, vor allem aber in den PP zu den in Kapitel 3.3.2 (ab Seite 82) beschriebenen histopathologischen Veränderungen der Gewebe. Der Anteil der veränderten PP an den insgesamt vorhandenen PP fiel dabei je nach Versuchsgruppe im Verlauf der Infektion z.T. sehr unterschiedlich aus. Nachfolgend werden die Daten der Tiere für folgende Parameter verglichen: „prozentualer Anteil aller veränderten PP an den

insgesamt vorhandenen PP“, „prozentualer Anteil der veränderten PP ohne Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP“ und „prozentualer Anteil der veränderten PP mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP“.

Prozentualer Anteil aller veränderter PP an den insgesamt vorhandenen PP

Der prozentuale Anteil aller veränderten PP an den insgesamt vorhandenen PP war zwischen den Geschlechtern innerhalb eines Stammes zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant unterschiedlich.

Der prozentuale Anteil aller veränderten PP an den insgesamt vorhandenen PP nahm im Verlaufe der Infektion bei den Stämmen 129P₂/OlaHsd, BALB/cOlaHsd und C3H/HeNHsd signifikant zu. Dies ist zurückzuführen auf eine wahrscheinliche Ausbreitung der Infektion im Darm nach Tag 3 p.i. Die C57BL/6OlaHsd-Tiere behielten vergleichbare Werte zu den beiden Untersuchungszeitpunkten. Bei diesem Inzuchtstamm scheint keine weitere Ausbreitung der Infektion stattgefunden zu haben.

Im Vergleich der Inzuchtstämme fiel der prozentuale Anteil aller veränderten PP an den insgesamt vorhandenen PP unterschiedlich aus. Es konnte beobachtet werden, dass die C57BL/6OlaHsd-Tiere am dritten Tag p.i. den signifikant höchsten Anteil an veränderten PP aufwiesen. Am neunten Tag p.i. ähnelten sich die Prozentwerte des Stammes C57BL/6OlaHsd mit denen der Stämme 129P₂/OlaHsd und C3H/HeNHsd. Lediglich zwischen den beiden zuletzt genannten Inzuchtstämmen besteht ein signifikanter Unterschied dieses Parameters. BALB/cOlaHsd besaßen in allen Stammvergleichen die signifikant niedrigsten prozentualen Anteile an veränderten PP an den insgesamt vorhandenen PP. Eine Ausnahme bildete der Vergleich zwischen BALB/cOlaHsd und 129P₂/OlaHsd am Tag 3 p.i. Hier lagen ähnliche Werte vor.

In Abbildung 24 wird der Verlauf der prozentualen Anteile aller veränderten PP an den insgesamt vorhandenen PP für die Versuchsgruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten grafisch dargestellt. Für die Vergleiche innerhalb eines Stammes (Tag 3 p.i.-Tag 9 p.i., Männchen-Weibchen) werden die Signifikanzen mit Sternchen im Diagramm angegeben.

Weiterhin zeigt die Tabelle 29 (Seite 131) die Signifikanzen dieses Parameters zwischen den verschiedenen Inzuchtstämmen auf.

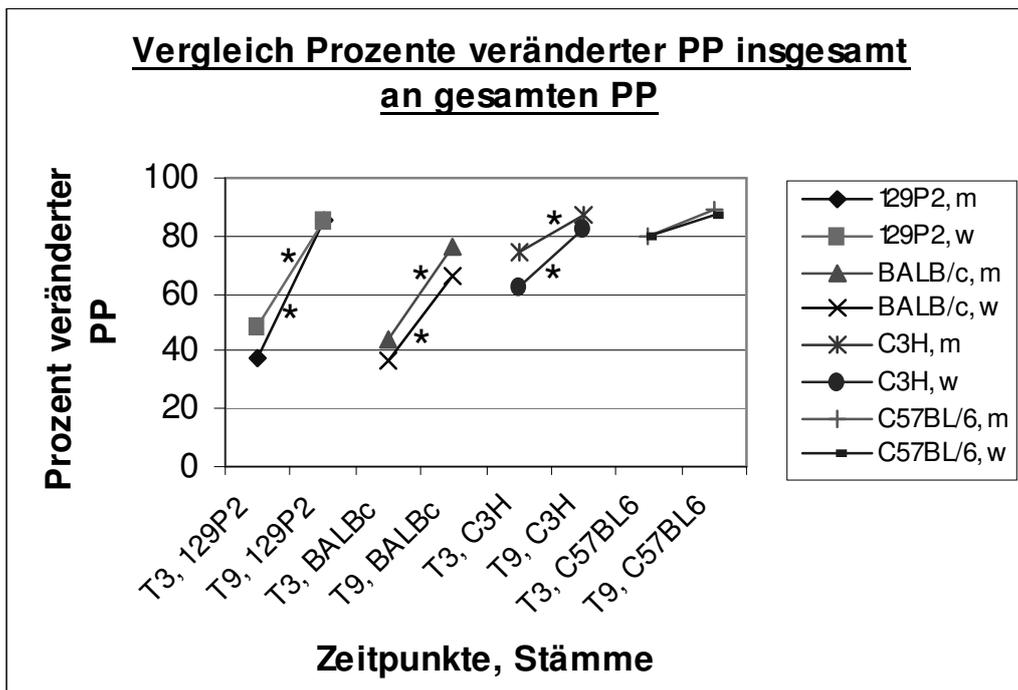


Abbildung 24: Vergleich der Prozente der veränderten Peyerschen Platten an den insgesamt vorhandenen Peyerschen Platten

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche Prozentwerte der veränderten PP zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i.; * über den Prozentwerten an Tag 3 p.i./Tag 9 p.i. = signifikant unterschiedliche Prozentwerte zwischen Männchen und Weibchen; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

Die PP konnten sowohl mit als auch ohne das Vorhandensein von Yersinienkolonien verändert sein, weshalb die veränderten PP in der Folge je nach Auftreten oder Fehlen von Kolonien separat quantifiziert wurden.

Die prozentual veränderten PP ohne Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP waren mit einer Ausnahme bei den Männchen und Weibchen zu allen Untersuchungszeitpunkten ähnlich (nicht signifikant unterschiedlich). Neun Tage p.i. besaßen die 129P₂/OlaHsd-Weibchen einen signifikant höheren prozentualen Anteil an veränderten PP ohne Kolonie als die Männchen.

Die Prozentwerte der veränderten PP ohne Kolonie stiegen im Laufe der Yersinieninfektion bei den untersuchten Mausstämmen 129P₂/OlaHsd, C3H/HeNHsd und C57BL/6OlaHsd signifikant an. Die Werte stiegen nach neun Tagen p.i. auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes vom Tag 3 p.i. an. Die BALB/cOlaHsd-Tiere hatten zwischen den Untersuchungszeitpunkten keine signifikante Zu- oder Abnahme ihrer Werte für diesen Parameter.

Im Stammvergleich fiel auf, dass die vier Inzuchtstämme am Tag 3 p.i. ein ähnliches Niveau ihrer Prozentwerte der veränderten PP ohne Kolonie besaßen. Lediglich die BALB/cOlaHsd- und C3H/HeNHsd-Mäuse unterschieden sich signifikant in ihren Werten am Tag 3 p.i. Nach neun Tagen hatten die Stämme C57BL/6OlaHsd und 129P₂/OlaHsd die prozentual meisten veränderten PP ohne Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP. BALB/cOlaHsd wies zu

diesem Zeitpunkt die signifikant niedrigsten prozentualen Anteile an veränderten PP ohne Kolonie auf.

In der Abbildung 25 wird grafisch dargestellt, wie sich der Anteil der veränderten PP ohne Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP im Laufe der Yersinieninfektion verändert. Für die Vergleiche innerhalb eines Stammes (Tag 3 p.i.-Tag 9 p.i., Männchen-Weibchen) werden die Signifikanzen im Diagramm mit Sternchen angegeben. Die Signifikanzen zu den Vergleichen jeweils zweier Stämme miteinander zu diesem Parameter sind in Tabelle 29 (Seite 131) angegeben.

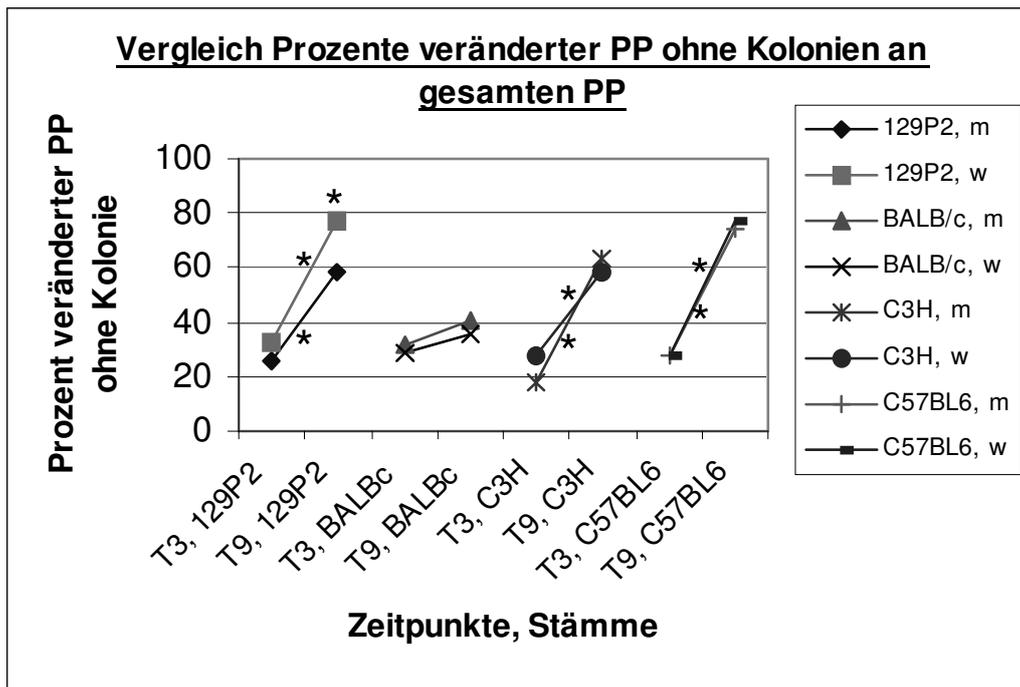


Abbildung 25: Vergleich der Prozente der veränderten Peyerschen Platten ohne Kolonie an den insgesamt vorhandenen Peyerschen Platten

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche Prozentwerte der veränderten PP zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i.; * über den Prozentwerten an Tag 3 p.i./Tag 9 p.i. = signifikant unterschiedliche Prozentwerte zwischen Männchen und Weibchen

Des Weiteren konnten veränderte PP mit Kolonie beobachtet werden. Der prozentuale Anteil dieser veränderten PP mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP wies innerhalb der Geschlechter, im Verlauf der Infektion und zwischen den Stämmen einen z.T. gravierend unterschiedlichen Verlauf auf.

Im Vergleich der Geschlechter differierten die 129P₂/OlaHsd-Männchen und -Weibchen am Tag 9 p.i. bzw. die beiden Geschlechter der C3H/HeNHsd-Tiere am Tag 3 p.i. signifikant in ihren Prozentwerten. Die Männchen besaßen bei beiden Stämmen einen höheren prozentualen

Anteil an PP mit Kolonie als die Weibchen. Die anderen Inzuchtstämme wiesen keine Geschlechtsunterschiede auf.

Im Verlauf der Infektion nahm der prozentuale Anteil der PP mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP bei den BALB/cOlaHsd-Tieren und den Männchen des Stammes 129P₂/OlaHsd signifikant zu. Die Weibchen des zuletzt genannten Stammes hatten keine signifikante Änderung dieses Parameters während der Infektion. Dagegen nahmen die Prozentwerte der Inzuchtstämme C3H/HeNHsd und C57BL/6OlaHsd bei beiden Geschlechtern signifikant ab.

Im Vergleich der Stämme miteinander konnte festgestellt werden, dass am Tag 3 p.i. die BALB/cOlaHsd- und 129P₂/OlaHsd-Mäuse die signifikant niedrigsten prozentualen Anteile an veränderten PP mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP aufwiesen. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt ähnelten sich ebenfalls die Werte der Stämme C3H/HeNHsd und C57BL/6OlaHsd, allerdings auf einem signifikant höheren Niveau als bei den zuvor genannten Inzuchtstämmen. Neun Tage p.i. waren die Werte der 129P₂/OlaHsd- und C57BL/6OlaHsd-Tiere vergleichbar und im Stammvergleich mit den beiden anderen Stämmen die signifikant niedrigsten. Jedoch nahmen die Prozentwerte der 129P₂/OlaHsd-Mäuse im Laufe der Infektion zu und die der C57BL/6OlaHsd-Tiere ab. BALB/cOlaHsd wies neun Tage p.i. den signifikant höchsten prozentualen Anteil an veränderten PP mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP auf.

In der Abbildung 26 werden die prozentualen Anteile der veränderten PP mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP für die Kinetik der Infektion, den Vergleich der Stämme wie auch den Geschlechtervergleich grafisch dargestellt. Für die Vergleiche innerhalb eines Stammes (Tag 3 p.i.-Tag 9 p.i., Männchen-Weibchen) werden die Signifikanzen mit Sternchen im Diagramm angegeben.

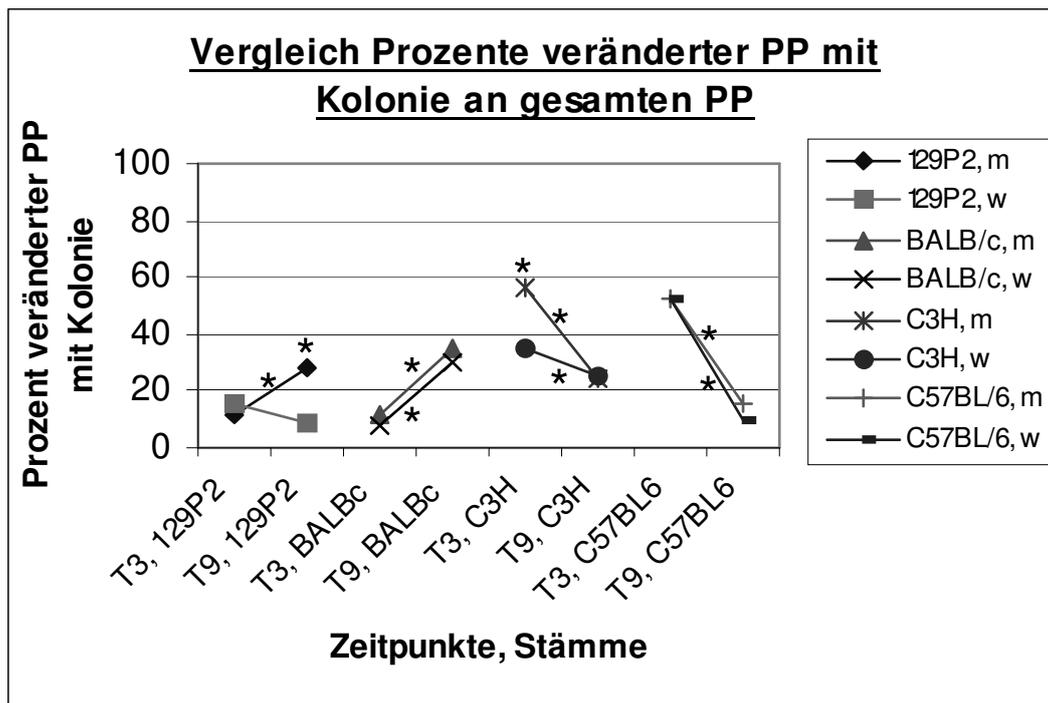


Abbildung 26: Vergleich der Prozente der veränderten Peyerschen Platten mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen Peyerschen Platten

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche Prozentwerte der veränderten PP zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i.; * über den Prozentwerten an Tag 3 p.i. bzw. Tag 9 p.i. = signifikant unterschiedliche Prozentwerte der veränderten PP zwischen Männchen und Weibchen; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

In der Tabelle 29 werden in einer Übersicht die Signifikanzen angegeben für die Vergleiche von jeweils zwei Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt für die Parameter des prozentualen Anteils der veränderten PP insgesamt, ohne Kolonie bzw. mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP.

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|---------------------------|---|--------------|------|------------|-----|---------------|----|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| 129P ₂ /OlaHsd | Prozent aller veränderten PP an insgesamt vorhandenen PP | - | ↑xxx | ↓xxx | ↑x | ↓xxx | - |
| | Prozent veränderter PP ohne Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | - | ↑xxx | - | - | - | - |
| | Prozent veränderter PP mit Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | - | ↓xxx | ↓xxx | ↓xx | ↓xxx | - |

| Stämme | | 129P ₂ /OlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|--------------|---|---------------------------|------|------------|------|---------------|------|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| BALB/cOlaHsd | Prozent aller veränderten PP an insgesamt vorhandenen PP | - | ↓xxx | ↓xxx | ↓x | ↓xxx | ↓xx |
| | Prozent veränderter PP ohne Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | - | ↓xxx | ↑xxx | ↓xxx | - | ↓xxx |
| | Prozent veränderter PP mit Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | - | ↑xxx | ↓xxx | ↑xx | ↓xxx | ↑xxx |

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|-------------|---|--------------|------|---------------------------|-----|---------------|-----|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C3H/HeN Hsd | Prozent aller veränderten PP an insgesamt vorhandenen PP | ↑xxx | ↑x | ↑xxx | ↓x | ↓x | - |
| | Prozent veränderter PP ohne Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | ↓x | ↑xxx | - | - | - | ↓xx |
| | Prozent veränderter PP mit Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | ↑xxx | ↓xx | ↑xxx | ↑xx | - | ↑x |

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | |
|---------------|---|--------------|------|------------|-----|---------------------------|----|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C57BL/6OlaHsd | Prozent aller veränderten PP an insgesamt vorhandenen PP | ↑xxx | ↑xx | ↑x | - | ↑xxx | - |
| | Prozent veränderter PP ohne Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | - | ↑xxx | - | ↑xx | - | - |
| | Prozent veränderter PP mit Kolonie an insgesamt vorhandenen PP | ↑xxx | ↓xxx | - | ↓x | ↑xxx | - |

Tabelle 29: Übersicht über die signifikant unterschiedlichen Prozentwerte der veränderten Peyerschen Platten insgesamt, mit Kolonie bzw. ohne Kolonie an den insgesamt vorhandenen Peyerschen Platten zwischen je zwei Inzuchtstämmen ohne Trennung der Geschlechter (Stammvergleich)

Signifikanzen für die unterschiedlichen prozentualen Anteile der veränderten PP insgesamt, ohne Kolonie und mit Kolonie an den insgesamt vorhandenen PP zwischen je zwei verschiedenen Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt: X (p < 0,05) = signifikant; XX (p < 0,01) = hoch signifikant; XXX (p < 0,01) = höchst signifikant; - (p ≥ 0,05) = nicht signifikant; in erster Spalte genannter Stamm mit niedrigeren (↓) bzw. höheren (↑) Prozentwerten veränderter PP als Vergleichsstamm; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

3.3.3.4 Entzündungsgrad der veränderten Peyerschen Platten

Der Entzündungsgrad der veränderten PP mit und ohne Kolonie variierte z.T. zwischen den Individuen und zwischen den Läsionen erheblich. Dennoch konnte ein typisches Bild für den Entzündungsgrad der verschiedenen Versuchsgruppen dokumentiert werden.

Entzündungsgrad der veränderten PP ohne Kolonie

Für den Parameter „Entzündungsgrad der veränderten PP ohne Kolonie“ (gering- bis hochgradig) traten zwischen den Männchen und Weibchen der vier Inzuchtstämme nur signifikante Unterschiede zwischen den 129P₂/OlaHsd-Tieren am Tag 3 p.i. auf. Hier hatten die Weibchen signifikant stärker veränderte PP ohne Kolonie. Alle anderen Versuchsgruppen wiesen vergleichbare Werte der Geschlechter auf.

Der Großteil der Mäuse innerhalb eines Stammes behielt im Verlauf der Yersinieninfektion einen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten vergleichbaren Grad der Entzündung der PP ohne Kolonie. Eine signifikante Zunahme der Veränderungen konnte lediglich bei den Männchen des Stammes 129P₂/OlaHsd beobachtet werden, und eine signifikante Abnahme des Entzündungsgrades trat bei Männchen und Weibchen des Stammes C57BL/6OlaHsd auf.

Im Vergleich der Stämme miteinander konnte festgestellt werden, dass sie drei Tage p.i. ähnlich stark veränderte PP ohne Kolonie aufwiesen. Eine Ausnahme bildeten die 129P₂/OlaHsd-Männchen. Ihre PP ohne Kolonie waren zu diesem Zeitpunkt signifikant weniger verändert. Am Tag 9 p.i. dagegen ähnelte sich der Grad der Entzündung bei den Stämmen 129P₂/OlaHsd, BALB/cOlaHsd und C3H/HeNHsd. Nur die C57BL/6OlaHsd-Tiere hatten signifikant geringere Veränderungen der PP ohne Kolonie.

Entzündungsgrad der veränderten PP mit Kolonie

Der Entzündungsgrad der veränderten PP mit Kolonie (gering- bis hochgradig) unterschied sich drei Tage p.i. im Vergleich der Geschlechter bei den Stämmen 129P₂/OlaHsd und C57BL/6OlaHsd. Jeweils die Weibchen besaßen signifikant stärkere Veränderungen. Die Männchen und Weibchen der beiden anderen Inzuchtstämme zeigten zu diesem Zeitpunkt ähnliche Entzündungsgrade. 9 Tage p.i. waren keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern aller Stämme mehr festzustellen.

Im Laufe der Infektion konnte bei den 129P₂/OlaHsd- und C57BL/6OlaHsd-Männchen eine deutliche, signifikante Zunahme des Grades der Veränderungen der PP mit Kolonie erkannt werden. Alle anderen Versuchsgruppen behielten zu den beiden Untersuchungszeitpunkten einen ähnlichen Entzündungsgrad.

Am Tag 3 p.i. wiesen im Vergleich der Stämme die Männchen der Stämme 129P₂/OlaHsd und C57BL/6OlaHsd die geringsten Veränderungen der PP mit Kolonie auf. Alle anderen Tiere besaßen mittel- bis hochgradige Veränderungen dieser PP. 9 Tage p.i. konnte bei allen untersuchten Stämmen eine mittel- bis hochgradige Veränderung der PP mit Kolonie beobachtet werden.

In den Abbildungen 27 und 28 wird die Entwicklung des Entzündungsgrades der Veränderungen in den PP mit bzw. ohne Kolonie für die vier Inzucht-Mausstämme nach Geschlechtern getrennt anhand des mittleren Entzündungsgrades der PP grafisch dargestellt. Für die Vergleiche innerhalb eines Stammes (Tag 3 p.i.-Tag 9 p.i., Männchen-Weibchen) werden die Signifikanzen mit Sternchen im Diagramm angegeben. Des Weiteren können die Signifi-

kanzen der Vergleiche von je zwei Inzuchtstämmen zu einem Untersuchungszeitpunkt für diese Parameter in der Tabelle 30 ersehen werden.

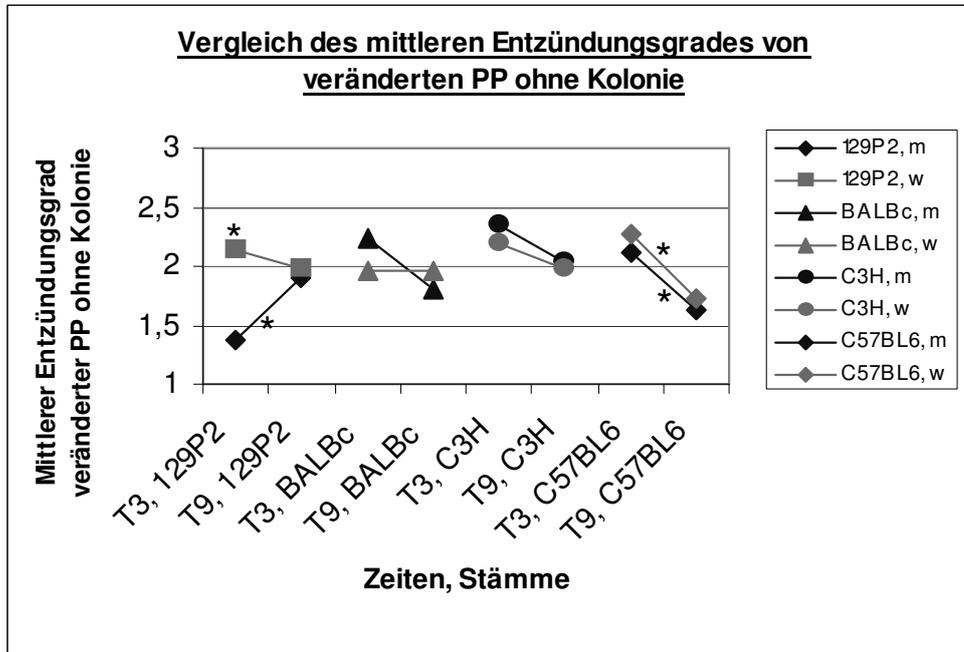


Abbildung 27: Übersicht über den mittleren Entzündungsgrad der veränderten Peyerschen Platten ohne Kolonie

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche Entzündungsgrade der veränderten PP zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i.; * über den Entzündungsgradwerten an Tag 3 p.i. bzw. Tag 9 p.i. = signifikant unterschiedliche Entzündungsgrade der veränderten PP zwischen Männchen und Weibchen; semiquantitative Klassifizierung des Entzündungsgrades: 1 = geringgradig verändert, 2 = mittelgradig verändert, 3 = hochgradig verändert; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

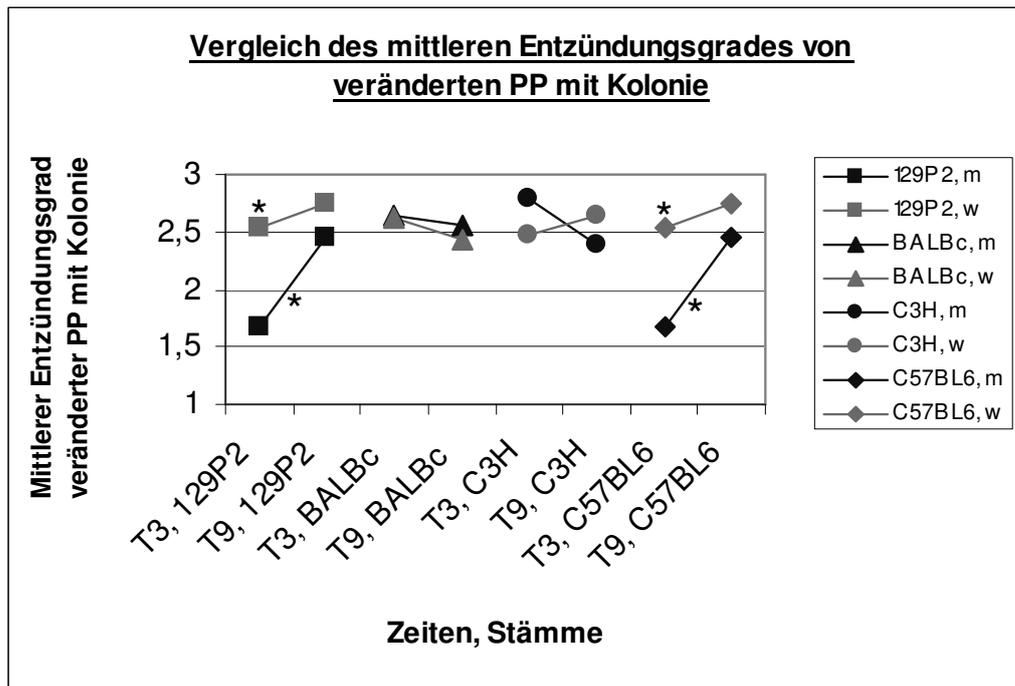


Abbildung 28: Übersicht über den mittleren Entzündungsgrad der veränderten Peyerschen Platten mit Kolonie

* über/unter den Verbindungslinien = signifikant unterschiedliche Entzündungsgrade der veränderten PP zwischen Tag 3 p.i. und Tag 9 p.i.; * über den Entzündungsgradwerten an Tag 3 p.i. bzw. Tag 9 p.i. = signifikant unterschiedliche Entzündungsgrade der veränderten PP zwischen Männchen und Weibchen; semiquantitative Klassifizierung des Entzündungsgrades: 1 = geringgradig verändert, 2 = mittelgradig verändert, 3 = hochgradig verändert; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|---------------------------|---|--------------|----|--------------|----|---------------|-------------|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| 129P ₂ /OlaHsd | Entzündungsgrad veränderter PP ohne Kolonie | ↓ x | - | ↓ xxx | - | ↓ xx | ↑ xx |
| | Entzündungsgrad veränderter PP mit Kolonie | ↓ xx | - | ↓ xxx | - | - | - |

| Stämme | | 129P ₂ /OlaHsd | | C3H/HeNHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|--------------|---|---------------------------|----|------------|----|---------------|------------|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| BALB/cOlaHsd | Entzündungsgrad veränderter PP ohne Kolonie | ↑ x | - | - | - | - | ↑ x |
| | Entzündungsgrad veränderter PP mit Kolonie | ↑ xx | - | - | - | ↑ xxx | - |

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | | C57BL/6OlaHsd | |
|------------|---|--------------|----|---------------------------|----|---------------|-------------|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C3H/HeNHsd | Entzündungsgrad veränderter PP ohne Kolonie | - | - | ↑ xxx | - | - | ↑ xx |
| | Entzündungsgrad veränderter PP mit Kolonie | - | - | ↑ xxx | - | ↑ xxx | - |

| Stämme | | BALB/cOlaHsd | | C3H/HeNHsd | | 129P ₂ /OlaHsd | |
|---------------|---|--------------|------------|--------------|-------------|---------------------------|-------------|
| Zeitpunkt | | T3 | T9 | T3 | T9 | T3 | T9 |
| C57BL/6OlaHsd | Entzündungsgrad veränderter PP ohne Kolonie | - | ↓ x | - | ↓ xx | ↑ xx | ↓ xx |
| | Entzündungsgrad veränderter PP mit Kolonie | ↓ xxx | - | ↓ xxx | - | - | - |

Tabelle 30: Übersicht über die Signifikanzen für die mittleren Entzündungsgrade der veränderten Peyerschen Platten mit und ohne Kolonie zwischen je zwei verschiedenen Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt

Signifikanzen für die Entzündungsgrade der veränderten PP mit und ohne Kolonie zwischen je zwei verschiedenen Inzuchtstämmen zu einem Zeitpunkt: X ($p < 0,05$) = signifikant; XX ($p < 0,01$) = hoch signifikant; XXX ($p < 0,01$) = höchst signifikant; - ($p \geq 0,05$) = nicht signifikant; in erster Spalte genannter Stamm mit niedrigerem (↓) bzw. höherem (↑) Entzündungsgrad der veränderten PP als Vergleichsstamm; T3 = Tag 3 p.i.; T9 = Tag 9 p.i.