

4. Diskussion

4.1 Neue Ergebnisse durch eigene Untersuchungen

In der vorliegenden Studie wurde eine umfassende histologische Charakterisierung und Quantifizierung der entzündlichen Läsionen im aboralen Drittel des Dünndarmes in Reaktion auf eine orale und damit dem natürlichen Infektionsweg entsprechende Yersinieninfektion vorgenommen. Auch wurden die Zahlen und Verteilungen der Yersinienkolonien im veränderten Gewebe systematisch untersucht. In der Literatur wurde eine in ihrem Umfang vergleichbare, ausführliche Untersuchung bislang noch für keinen der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Inzucht-Mausstämme beschrieben. Neben C57BL/6J^{OlaHsd}- und BALB/c^{OlaHsd}-Mäusen wurden in dieser Arbeit zwei weitere Inzucht-Mausstämme (C3H/He^{NHsd}, 129P₂/^{OlaHsd}) beurteilt, die in anderen Yersinieninfektionsversuchen bisher nicht bzw. nicht in diesem Umfang Gegenstand der histopathomorphologischen Untersuchungen waren.

Ziel dieser Studie war der Nachweis der unterschiedlichen Charaktere und Ausprägungen der entzündlichen Läsionen während einer Yersinieninfektion der vier in ihrem genetischen Hintergrund verschiedenen Inzucht-Mausstämme. Die Untersuchungen ergaben in vielen Punkten den Nachweis einer unterschiedlichen, histologisch erkennbaren Reaktion der Mausstämme auf die orale Yersinieninfektion sowie eine abweichende Erregerverteilung, -ausbreitung und -elimination im Infektionsverlauf. Mit diesen qualitativen und quantitativen, neu gewonnenen Basisdaten konnte anschließend eine Reihung der Empfänglichkeiten der in dieser Arbeit untersuchten Inzucht-Mausstämme gegenüber *Y. enterocolitica* erstellt werden.

4.1.1 Zusammenfassende Reihenfolge der Empfänglichkeit der untersuchten Inzucht-Mausstämme

In dieser Studie musste für die abschließende Reihung der Inzucht-Mausstämme in Bezug auf ihre Empfänglichkeit gegenüber *Y. enterocolitica* für die untersuchten Beurteilungskriterien unterschieden werden zwischen der Resistenz (anfängliche Koloniezahl) und der Immunität (Fähigkeit zur Elimination des Erregers) der Mausstämme.

Zu Beginn der *Y. enterocolitica*-Infektion konnten in der vorliegenden Studie die Tiere des Stammes C57BL/6^{OlaHsd} eine Infektion zunächst nicht verhindern. Im Gegenteil, es traten im Vergleich zu den anderen untersuchten Inzucht-Mausstämmen am Tag 3 p.i. relativ hohe Koloniezahlen auf, welche für eine geringe Resistenz dieses Mausstammes sprechen. Die C57BL/6^{OlaHsd}-Mäuse wiesen jedoch eine von Beginn an starke Entzündungszellinfiltration auf, mit deren Hilfe sie die Bakterien im Verlaufe der Infektion reduzieren und damit auch die Zahl der mit Yersinien infizierten PP verringern konnten. Die Ausbreitung der Infektion wurde somit eingedämmt, und eine erfolgreiche Erregerelimination fand statt. Eine Defektheilung fand in Form von Granulationsgewebsbildung statt. Weiterhin wurden Plasmazellinfiltrate in den PP schon zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion beobachtet. Die für die Abwehr der Yersinien essentiellen Makrophagen waren ebenfalls ein früher Bestandteil der Immunabwehr, welches typisch für diesen Mausstamm war. Die C57BL/6^{OlaHsd}-Tiere

waren damit mit einer stärkeren und erfolgreicherer Immunität als alle anderen untersuchten Inzuchtmäuse ausgestattet.

Der Mausstamm BALB/cOlaHsd dagegen begann mit vergleichbar niedrigeren Koloniezahlen, so dass die Resistenz dieses Inzuchtstammes zu Beginn der Infektion als relativ hoch einzustufen war. Während der Infektion konnte dieser Stamm jedoch keine effektive entzündliche Reaktion ausbilden, die zu einer erfolgreichen Erregerbeseitigung oder Eindämmung der Erregerausbreitung hätte führen können. Die BALB/cOlaHsd-Tiere waren nicht in der Lage, die Infektion zu begrenzen. Die Zahl der Bakterienkolonien und der prozentuale Anteil der veränderten PP nahmen bei diesem Stamm sogar während der Infektion zu, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine weitere Erregerausbreitung im Darm zurückzuführen ist. Die Immunität der BALB/cOlaHsd-Tiere war im Vergleich zu den anderen untersuchten Mausstämmen am geringsten. Die BALB/cOlaHsd-Tiere zeigten kaum eine „Reifung“ der Immunantwort. Zu beiden Zeitpunkten der Untersuchung waren ähnliche entzündliche Veränderungen zu erkennen. Eine Organisation des alterierten Gewebes und eine signifikante Zunahme von Plasmazellinfiltraten in den PP traten nicht auf. Die Stärke der zellulären Reaktion war bei den BALB/cOlaHsd-Tieren zu beiden Zeitpunkten der Untersuchung auf einem ähnlichen Niveau.

Der Stamm C3H/HeNHsd wies zwar die stärkste entzündliche Reaktion der untersuchten Inzuchtmäuse auf, jedoch erwies sich diese als zunächst wenig effektiv. Die Veränderungen der C3H/HeNHsd-Tiere hatten zu Beginn einen eher destruktiven Charakter. Die Gewebeschäden und Zellzerstörungen sind wahrscheinlich als Folge der sehr starken Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und der damit verbundenen Proteasen-Sekretion zu sehen. Es handelt sich hier wahrscheinlich um eine Überreaktion des Immunsystems, da sich die Kolliquationsnekrosen zumeist in einiger Entfernung zu den Yersinienkolonien befanden. Makrophagen beteiligten sich drei Tage p.i. nicht an der Immunabwehr. Ebenfalls war nur vereinzelt Granulationsgewebe im Zuge der Defektheilung zu erkennen. Die Tiere besaßen entsprechend hohe Koloniezahlen, wobei die Bakterien neben den PP in ähnlichem Maße auch die Schleimhaut infizierten. Daher ist bei diesem Inzuchtstamm von einer nur geringen Resistenz auszugehen. Die Immunität der C3H/HeNHsd-Tiere kann höher eingestuft werden als diejenige der BALB/cOlaHsd-Mäuse, da bei Ersteren eine stärker einsetzende Organisation der Defekte, eine Infiltration der PP mit Plasmazellen sowie eine Reduzierung der Bakterienkolonien beobachtet werden konnte. Dennoch traten neun Tage p.i. noch relativ hohe Koloniezahlen auf. In einer Reihung der untersuchten Inzucht-Mausstämme in ihrer Effektivität der entzündlichen Reaktion wird der Stamm C3H/HeNHsd hinter den C57BL/6OlaHsd-Tieren eingeordnet.

Insgesamt waren bei dem Stamm 129P₂/OlaHsd nur relativ niedrige Koloniezahlen zu beobachten sowie wenige PP von Veränderungen und der Kolonisation mit Yersinienkolonien betroffen. Diese Ergebnisse sprechen für eine relativ hohe Resistenz der 129P₂/OlaHsd-Tiere. Die Einzeltiere dieses Inzucht-Mausstammes zeigten jedoch ein sehr unterschiedliches Bild der entzündlichen Reaktion. Einerseits fand eine sehr erfolgreiche Immunabwehr statt. Die Tiere zeigten schon früh während der Infektion eine histiozytäre Zellbeteiligung sowie Granulationsgewebsbildung und Plasmazellinfiltrate. Bakterienkolonien konnten hier neun Tage p.i. weniger als zum frühen Untersuchungszeitpunkt nachgewiesen werden. Dieses war besonders bei den Weibchen der Fall. Diese oben beschriebenen Tiere wiesen entsprechend eine relativ effektive Immunität auf. Auf der anderen Seite gab es Tiere innerhalb dieses Inzuchtstammes,

die die Infektion nicht begrenzen konnten und die im Verlaufe der Infektion den eher akuten, eitrigen Charakter der Veränderungen behielten. In diesen Fällen war die zelluläre Reaktion nicht fortgeschritten, so dass die Bakterienzahl sogar zunahm und von einer nicht effektiven, geringen Immunität ausgegangen werden kann. Im Vergleich mit den anderen in dieser Studie untersuchten Inzucht-Mausstämmen sind die 129P₂/OlaHsd-Mäuse in Bezug auf ihre Immunität aufgrund der sehr unterschiedlichen Reaktion der Einzeltiere daher zwischen den Stämmen C57BL/6OlaHsd und C3H/HeNHsd einzustufen.

4.1.2 Nachweis von Stammunterschieden (früh, spät)

Innerhalb der meisten Untersuchungskriterien konnten in dieser Arbeit Unterschiede zwischen den verschiedenen Inzucht-Mausstämmen nachgewiesen werden. Im Charakter der Veränderungen und im Vorkommen von Plasmazellinfiltraten und Granulationsgewebe traten Abweichungen auf. Diese Ergebnisse ergänzen die Beobachtungen früherer Untersuchungen (HANDLEY et al., 2004; DUBE et al., 2001). In der Literatur wurden bislang jedoch keine histopathologischen Unterschiede der verschiedenen Inzucht-Mausstämme in Reaktion auf eine orale Yersinieninfektion veröffentlicht, obwohl der unterschiedliche genetische Hintergrund der Tiere diese vermuten ließe. Weitere Stammunterschiede konnten in dieser Arbeit in einer unterschiedlichen Prozentzahl der veränderten PP und in einem unterschiedlichen Entzündungsgrad dieser veränderten PP festgestellt werden. Das Verhältnis des Auftretens der Bakterienkolonien in den verschiedenen Lokalisationen und ihre Anzahl sowie das Vorkommen von mehreren Kolonien in einer PP variierten bei den Stämmen ebenfalls. Diese oben genannten Beurteilungskriterien zur Reihung der Inzucht-Mausstämme in Bezug auf den unterschiedlichen Verlauf der Infektion mit *Y. enterocolitica* und die daraus resultierende entzündliche Reaktion wurden in der bislang veröffentlichten Literatur noch nicht beschrieben. Die Gesamtbeurteilung der Inzuchtmäuse ist in dieser Arbeit das Ergebnis aus den einzelnen Einstufungen der Mäuse innerhalb der verschiedenen Beurteilungskriterien. Die Gesamtreihenfolge der Inzucht-Mausstämme wird differenziert vorgenommen für die Resistenz sowie die Immunität der Mausstämme und stimmt jeweils größtenteils mit der Reihung der Stämme in den einzelnen Parametern überein. In den folgenden Abschnitten wird nun detailliert auf die Einstufung der Mausstämme innerhalb der einzelnen Beurteilungskriterien eingegangen.

Ausprägungen und Charaktere der histopathologischen Veränderungen

Im Mittelpunkt der Untersuchungen zur Vervollständigung der Basiskenntnisse der vier untersuchten Inzucht-Mausstämme stand der Nachweis der unterschiedlichen Ausprägungen und Charaktere der histopathologischen Veränderungen des Darmes zu den zwei Zeitpunkten der Untersuchung (drei und neun Tage p.i.). In dieser Studie konnten verschiedene Ausprägungen der histologisch erkennbaren Entzündungen beobachtet werden. Anhand dieser Veränderungen konnten nachfolgend Rückschlüsse auf die Immunität der untersuchten Inzucht-Mausstämme gezogen werden.

C57BL/6OlaHsd wurde danach in der vorliegenden Studie als in seiner Immunität effektivster Inzucht-Mausstamm eingeordnet. Die Tiere wiesen eine sehr starke entzündliche Reaktion

auf. Alle infizierten Tiere besaßen drei Tage p.i. veränderte PP, die hauptsächlich eitrig-nekrotisierend-histiozytär entzündet waren. Schon zu Beginn der Entzündungszellinfiltration war bei diesem Stamm ein hoher prozentualer Anteil der histiozytären Veränderungen zu erkennen. Ein relativ starkes Einwandern von Makrophagen in die Infektionsgebiete war damit bei den C57BL/6OlaHsd-Tieren von Beginn an in hohem Maße gewährleistet. Die Makrophagen sind z.B. durch ihre Phagozytosefunktion und die Initiierung der T_H1-Immunantwort essentiell für die effektive Beseitigung der Yersinien (BLISKA et al., 1992; BEUSCHER et al., 1995). Es kam bei den C57BL/6OlaHsd-Tieren ebenfalls zu einer massiven Einwanderung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, die ähnliche Funktionen wie die Makrophagen in der Beseitigung der Yersinien ausüben. Sie umgaben die Yersinienkolonien in dichten Aggregationen. Die Granulozyten konfluieren und führten zu starken Kolliquationsnekrosen. Auch in entzündlichen Gewebebezirken, in denen keine Yersinien nachgewiesen werden konnten, traten diese Nekrosen auf. Die Kolliquationsnekrosen sind folglich als Ergebnis der starken Neutrophilenaktivierung und Proteasen-Sekretion anzusehen und nicht unbedingt durch direkte Erregereinwirkung entstanden. Betroffen war vor allem das darmassoziierte, lymphatische Gewebe: die PP. Hier kann von einer überschießenden Immunreaktion ausgegangen werden, da es zu massiven Zerstörungen der Struktur der veränderten Gewebeareale im Zuge der zellulären Infiltration kam. Obwohl aufgrund der histologischen Befunde dies nicht als sehr wahrscheinlich erscheint, kann alternativ nicht ausgeschlossen werden, dass die Nekrosen durch zu diesem Zeitpunkt disseminierte Yersinien verursacht wurden. Die sehr starke zelluläre Reaktion ist aber auch als Zeichen für eine hohe Aktivität der Makrophagen und neutrophilen Granulozyten zu sehen. Parallel zu diesen Destruktionen konnte bei C57BL/6OlaHsd jedoch schon eine beginnende Organisation der Defekte durch Granulationsgewebsbildung beobachtet werden. Aktivierte Fibroblasten und Kapillarsprossungen traten auf. Ebenfalls waren bereits Plasmazellen im Bereich von Venolen in den infizierten PP zu erkennen. Neun Tage p.i. war die effektive, bereits weit voran geschrittene Entzündungszellinfiltration des Stammes C57BL/6OlaHsd noch deutlicher zu erkennen, vor allem im Vergleich zu den Tieren des Stammes BALB/cOlaHsd. Der stark nekrotisierende Charakter der Entzündungen war bei C57BL/6OlaHsd zugunsten von größtenteils eitrig-histiozytären, z.T. auch noch eitrigen Veränderungen der PP, weitgehend zurückgegangen. Es ist zu vermuten, dass die Nekrosen zu einem gewissen Grad „abgeheilt“ sind, so dass der Untersuchungsparameter eitrig-nekrotisierend-histiozytäre Entzündung abnahm. Deutliches Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten, Kapillarsprossungen und eingewanderten Makrophagen war zu erkennen. Weiterhin kamen große Plasmazellinfiltrate im Bereich von Venolen in den PP vor.

Im Vergleich der untersuchten Mäuse wurde BALB/cOlaHsd in der vorliegenden Arbeit die geringste Immunität während einer Infektion mit *Y. enterocolitica* zugeordnet. Insgesamt konnte eine „Reifung“ der Immunantwort und damit eine effektive Beseitigung des Erregers und Defektheilung bei BALB/cOlaHsd nicht erkannt werden. In der vorliegenden Studie konnte keine systematische Einteilung der Mäuse in zwei Reaktionsgruppen vorgenommen werden wie bei den Untersuchungen von PEPE et al. (1995). In deren Studie traten einerseits Entzündung und Nekrose parallel auf. Auf der anderen Seite besaß die zweite Gruppe der Tiere rein entzündliche Veränderungen, die kaum begrenzt waren. Bei PEPE et al. (1995) waren hier keine granulomatösen oder nekrotischen Veränderungen anzutreffen. In der vorliegenden Studie wiesen die BALB/cOlaHsd-Tiere lediglich individuelle Schwankungen in ihren histopathologischen Veränderungen auf. Den Mäusen konnte als Gruppe zu beiden

Untersuchungszeitpunkten ein einheitlicher entzündlicher Charakter der Veränderungen zugeordnet werden (akute, eitrige Enteritis im Bereich der PP und in den betroffenen Schleimhautarealen). Zu den beiden Untersuchungszeitpunkten drei und neun Tage p.i. wiesen die Tiere einen ähnlichen akuten, eitrig-Charakter der Veränderungen der PP auf. Oft waren auch Makrophagen anwesend. Für den häufig noch akuten Charakter der Veränderungen bei BALB/cOlaHsd im Vergleich zu den immunologisch weiter fortgeschrittenen anderen drei Inzuchtstämmen am Tag 9 p.i. spricht der signifikant höhere prozentuale Anteil der eitrig- und eitrig-nekrotisierenden Veränderungen der PP. Während C57BL/6OlaHsd zwar einen ähnlichen prozentualen Anteil an eitrig-Veränderungen aufwies, wurden bei diesem Stamm parallel Defekte mit Granulationsgewebe organisiert. Eine Granulationsgewebsbildung war bei BALB/cOlaHsd zu Beginn nur sehr dezent zu erkennen. Neun Tage p.i. war die Granulationsgewebsbildung noch immer auf ähnlichem Niveau. Plasmazellinfiltrate konnten zu Beginn der Infektion nur vereinzelt beobachtet werden. Zum späteren Untersuchungszeitpunkt nahmen die Plasmazellinfiltrationen zwar signifikant zu; das prozentuale Vorkommen von Plasmazellinfiltrationen in den veränderten PP war bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen aber im Vergleich zu den anderen Inzucht-Mausstämmen wesentlich niedriger.

Die C3H/HeNHsd-Tiere konnten in der vorliegenden Arbeit im Zusammenhang mit den histologisch erkennbaren, entzündlichen Veränderungen mit einer geringeren Immunität als C57BL/6OlaHsd und einer höheren Immunität als BALB/cOlaHsd eingestuft werden. In der Literatur wurden die entzündlichen Veränderungen dieses Stammes bislang nicht beschrieben. In der vorliegenden Arbeit ähnelte der Stamm C3H/HeNHsd in seinem histologischen Bild am ehesten dem der C57BL/6OlaHsd-Tiere. Der Stamm C3H/HeNHsd zeigte die stärkste Infiltration von Entzündungszellen aller Inzuchtstämmen als Reaktion auf die orale Yersinieninfektion. Die Gewebebezirke waren z.T. sogar höchstgradig verändert. Bei C3H/HeNHsd kann ähnlich wie bei C57BL/6OlaHsd von einer überschießenden Immunreaktion ausgegangen werden. In der Folge der Neutrophilen- und Makrophagenaktivierung sowie der anschließenden Sekretion von proteolytischen Enzymen kam es zur Zerstörung der physiologischen Strukturen. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten waren bei C3H/HeNHsd außerdem alle infizierten Tiere von entzündlichen Veränderungen betroffen. C57BL/6OlaHsd wies dagegen neun Tage p.i. bereits Tiere auf, die keine Veränderungen mehr in den PP erkennen ließen. Plasmazellen konnten bei C3H/HeNHsd drei Tage p.i. zwar deutlich erkannt werden, die für die Beseitigung der Yersinien so essentiellen Makrophagen waren hier zu dem frühen Zeitpunkt der Infektion jedoch nicht in vergleichbarem Umfang vorhanden wie bei den in ihrer Erregerelimination sehr erfolgreichen C57BL/6OlaHsd-Tieren. Außerdem war bei den C3H/HeNHsd-Mäusen drei Tage p.i. im Gegensatz zu den C57BL/6OlaHsd-Tieren nur vereinzelt Granulationsgewebe zu erkennen, welches für eine Defektheilung hätte sorgen können. Erst neun Tage p.i. war das Vorkommen von Granulationsgewebe bei den beiden Inzucht-Mausstämmen ähnlich. Bei C3H/HeNHsd traten zudem insgesamt mehr Kolliquationsnekrosen und ein höherer Entzündungsgrad der Veränderungen der PP ohne Kolonie auf als bei C57BL/6OlaHsd. Insgesamt kann daher bei C3H/HeNHsd eine geringere Immunität gegenüber dem Pathogen festgestellt werden als bei C57BL/6OlaHsd.

C3H/HeNHsd besaß weiterhin eine höhere Immunität als BALB/cOlaHsd. Im Gegensatz zu den BALB/cOlaHsd-Mäusen konnten die C3H/HeNHsd-Tiere neun Tage p.i. eine weiter vorangeschrittene Immunabwehr mit deutlicher Granulationsgewebsbildung und großen peri-

vaskulären Plasmazellinfiltraten aufweisen. Die histiozytäre Komponente nahm bei C3H/HeNHsd außerdem deutlicher zu.

Die 129P₂/OlaHsd-Mäuse wurden in dieser Studie ähnlich wie die C3H/HeNHsd-Mäuse in ihrer Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* bezogen auf ihre histologisch erkennbare Reaktion auf die Yersinieninfektion zwischen die Stämme C57BL/6OlaHsd und BALB/cOlaHsd eingeordnet. Dies ist begründet in der sehr unterschiedlichen Reaktion der Individuen auf die Infektion. Sowohl drei als auch neun Tage p.i. waren die 129P₂/OlaHsd-Tiere in zwei Gruppen einzuteilen. Die eine ähnelte in ihrer Reaktion dem histologischen Bild der C57BL/6OlaHsd-Mäuse, die andere zeigte die Merkmale von BALB/cOlaHsd. Bei der Betrachtung der ermittelten prozentualen Anteile der jeweiligen Veränderungen der PP aller 129P₂/OlaHsd-Tiere ist daher zu beachten, dass die Werte nur bedingt den Charakter der beiden Reaktionsgruppen der 129P₂/OlaHsd-Mäuse wiedergeben. Es handelt sich hier um den Mittelwert der gesamten Gruppe. Im Vergleich zu den anderen Stämmen ist jedoch festzuhalten, dass 129P₂/OlaHsd zu beiden Untersuchungszeitpunkten die jeweils geringste Zahl der von Veränderungen betroffenen Tiere besaß. Warum es innerhalb dieses Stammes zwei unterschiedliche Reaktionen der Tiere auf die orale Yersinieninfektion gab, gilt es in weiteren Untersuchungen zu klären. In der Literatur konnte bislang nur für BALB/c ein unterschiedliches Reaktionsmuster von Tieren eines Stammes nachgewiesen werden (PEPE et al., 1995). Eine Ursache für diese Ergebnisse wurde nicht identifiziert. Unterschiede wie in der Studie von PEPE et al. (1995) traten in dieser Studie jedoch nicht auf. Eine systematische Einteilung der 129P₂/OlaHsd-Tiere in zwei Reaktionsgruppen konnte in dieser Arbeit nicht vorgenommen werden. Beide Geschlechter wiesen Individuen der höheren und der niedrigeren Immunität und der damit verbundenen histologisch nachweisbaren Reaktion auf.

Die Veränderungen des einen Teils der 129P₂/OlaHsd-Tiere waren denen der C57BL/6OlaHsd-Tiere ähnlich, in ihrem Ausmaß jedoch geringer und nur z.T. hochgradig. Granulationsgewebe konnte bei den 129P₂/OlaHsd-Mäusen noch nicht, Plasmazellinfiltrate nur in geringem Umfang erkannt werden. Auch am Tag 9 p.i. war C57BL/6OlaHsd weiter in seiner Immunabwehr vorangeschritten. 129P₂/OlaHsd zeigte außerdem kleinere Gewebearale, die sich in Organisation befanden.

Der andere Teil der 129P₂/OlaHsd-Tiere zeigte eher das typische histopathologische Bild der Veränderungen der BALB/cOlaHsd-Mäuse. Diese Tiere hatten eine nur sehr wenig fortgeschrittene, histologisch erkennbare Reaktion und schienen eine nur relativ gering ausgeprägte Immunität gegenüber der Yersinieninfektion im Vergleich zu den anderen Tieren ihres Stammes zu haben.

Insgesamt nahm der nekrotische Charakter der Gewebeveränderungen bei den 129P₂/OlaHsd-Mäusen im Gegensatz zu den anderen untersuchten Mausstämmen signifikant zu. Ursächlich dafür kann der histiozytäre Anteil (eitrig-nekrotisierend-histiozytäre Veränderungen) in diesem Parameter sein. Es ist anzunehmen, dass in den zuvor rein eitrig-nekrotisierenden Alterationen die Nekrosen zwar nicht beseitigt werden konnten, jedoch Makrophagen einwanderten und somit diesen Parameter signifikant haben steigen lassen.

Im Vergleich der Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd, bezogen auf die entzündlichen Veränderungen und das Vorkommen von Plasmazellinfiltraten und Granulationsgewebe, kann keine pauschale Reihenfolge der Immunität gegenüber einer Infektion mit *Y. enterocolitica* festgestellt werden. Die Individuen des Stammes 129P₂/OlaHsd variierten dazu zu stark. Bei 129P₂/OlaHsd konnte einheitlich beobachtet werden, dass zu beiden Untersuchungs-

zeitpunkten weniger 129P₂/OlaHsd-Tiere veränderte PP aufwiesen als C3H/HeNHsd. Diese Veränderungen fielen vor allem drei Tage p.i. geringer aus. Doch in Bezug auf den Charakter der Veränderungen glich die Immunität der zuerst oben beschriebenen 129P₂/OlaHsd-Tiere der Immunität von C57BL/6OlaHsd. Der andere Teil der 129P₂/OlaHsd-Mäuse war in der Ausprägung seiner Immunität ähnlich wie BALB/cOlaHsd. Zusammenfassend können die Stämme 129P₂/OlaHsd und C3H/HeNHsd in ihrer Immunität zwischen den beiden anderen in dieser Arbeit untersuchten Inzucht-Mausstämmen eingestuft werden.

Lokalisation der Kolonien im aboralen Dünndarm

Weiterhin sollte das Auftreten von Yersinienkolonien innerhalb des Dünndarmgewebes dokumentiert und quantifiziert werden, um eine typische Verbreitung von *Y. enterocolitica* im Darmgewebe aufzeigen zu können. Für eine Reihung der Mausstämmen in Bezug auf den unterschiedlichen Verlauf einer oralen Yersinieninfektion konnten diese Ergebnisse zur Lokalisation der Kolonien nicht verwendet werden.

In der Literatur wird beschrieben, dass Yersinienkolonien und die damit verbundenen Veränderungen des Gewebes im aboralen Dünndarm zu finden waren (CARTER, 1975a; CARTER, 1975b; CARTER und COLLINS, 1974). Ein Vergleich der unterschiedlichen Dünndarmabschnitte Duodenum, Jejunum und Ileum konnte in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt werden. Die oralen zwei Drittel des Dünndarmes wurden für andere Untersuchungen seitens des HZI, Braunschweig, verwendet, so dass es sich bei den in dieser Studie untersuchten Darmabschnitten, dem aboralen Drittel des Dünndarmes, um das aborale Jejunum und das gesamte Ileum handelte. In der vorliegenden Arbeit konnte die Beobachtung anderer Arbeitsgruppen bestätigt werden, dass Yersinienkolonien im aboralen Dünndarmabschnitt lokalisiert waren. Innerhalb des aboralen Dünndarmabschnittes nahmen die Koloniezahlen bei den Stämmen C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd zu beiden Untersuchungszeitpunkten von oral nach aboral zu. Am Tag 3 p.i. traf dies auch bei den C57BL/6OlaHsd-Tieren zu. Ein Vergleich der Koloniezahlen in den verschiedenen Abschnitten des Ileums neun Tage p.i. ist bei diesem Stamm nicht sinnvoll, da die Koloniezahl bereits stark reduziert war und somit keine Unterschiede in der Lokalisation mehr beobachtet werden konnten.

Verschiedene Ursachen können für das typische Verteilungsmuster der Kolonielokalisation diskutiert werden. Es kann vermutet werden, dass im aboralen Dünndarmabschnitt mehr PP als in den oralen Abschnitten anzutreffen waren. Durch die präferierte Lokalisation der Yersinien in den PP ist damit die in diesen Bereichen beobachtete höhere Koloniezahl zu begründen. Weiterhin ist anzunehmen, dass die Yersinien optimale Bedingungen der Vermehrung in den Ingesta fanden, so dass die Bakteriendichte von oral nach aboral zunahm. Die Yersinien gelangten über die Ingesta in die aboralen Darmabschnitte und führten dort zu einem erhöhten Infektionsdruck. Die Zahl der Yersinien, die in die aboralen Abschnitte des Dünndarmes gelangten, kann ebenfalls im Laufe der Infektion durch das Abschwemmen von Yersinien aus bereits bestehenden Kolonien des oralen Dünndarmes erhöht gewesen sein. Durch Streuung wurden damit PP aber Schleimhautbezirke des aboralen Dünndarmes durch die oral betroffenen PP infiziert. Dies ist höchstwahrscheinlich auch der Grund für die sehr unterschiedlichen Infektionsstadien der einzelnen veränderten PP und Schleimhautareale bei einem Individuum. Bei den schon fortgeschritteneren Entzündungsreaktionen und der schon einsetzenden Defektheilung kann nach neun Tagen p.i. von primären Infektionen ausge-

gangen werden. Dagegen ist bei einer akuten, weniger gereiften zellulären Reaktion der infizierten Areale von einer frischeren Infektion auszugehen, die durch eine Streuung aus oralen Kolonien hervorgegangen ist.

Die BALB/cOlaHsd-Tiere bildeten eine Ausnahme zu den anderen untersuchten Inzucht-Mausstämmen. Zwar konnten auch bei diesem Stamm die Yersinienkolonien im untersuchten Ileum gefunden werden. Es war jedoch keine Zunahme der Koloniezahl in Richtung des aboralen Endes des Ileums zu beobachten. Die Kolonien traten zu beiden Untersuchungszeitpunkten relativ gleichmäßig verteilt über die gesamte untersuchte Darmprobe auf. Ein Grund für diese Verteilung könnte ein gleichmäßigeres Vorkommen von PP in diesem Darmabschnitt bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen sein, wodurch in der Folge bereits die PP und z.T. durch Reinfektionen auch die Schleimhaut in diesen oralen Ileumabschnitten infiziert wurden.

Vergleich der Anzahl der Peyerschen Platten

Um einen geeigneten Vergleich der Koloniezahlen in den PP für die verschiedenen Versuchsgruppen zu erhalten, wurde das Vorkommen von Yersinienkolonien innerhalb der PP auf die Anzahl der PP je Tier bezogen, da die Anzahl der PP zwischen den Mausstämmen in der vorliegenden Arbeit erheblich variierte (signifikante Unterschiede siehe Tabelle 23, Seite 114). Auch PAPST et al. (2005) konnten feststellen, dass zwischen verschiedenen Mausstämmen die Anzahl und Größe der lymphatischen Aggregationen, zugehörig zum darmassoziierten Gewebe (GALT), abwichen. Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen die Erkenntnisse von HUMMEL et al. (1966), nach denen BALB/c-Mäuse in ihrer Studie die meisten PP aufwiesen.

Dagegen trat in der vorliegenden Studie 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 auf. Lediglich zwei Ausnahmen wurden dokumentiert (siehe Tabelle 22, Seite 114). Diese Abweichungen sind möglicherweise damit zu begründen, dass die zum GALT zugehörigen Strukturen dynamische Gebilde darstellen (PAPST et al., 2005). Mit zunehmendem Lebensalter der untersuchten Mäuse beobachteten PAPST et al. weiterhin eine steigende Anzahl der lymphatischen Aggregationen im Darm. Die zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte mögen daher in der vorliegenden Studie für die Abweichungen der Anzahl der PP innerhalb eines Stammes verantwortlich sein. Des Weiteren kann unterschiedlicher sozialer Stress der Einzeltiere zu einer abweichenden Ausbildung der immunologischen Abwehr und damit zu einer unterschiedlichen Anzahl der PP im Darm geführt haben (VIVEROS-PAREDES et al., 2006).

Diese oben beschriebenen Daten hatten in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Reihung der untersuchten Inzucht-Mausstämme in ihren Empfänglichkeiten gegenüber *Y. enterocolitica*.

Verhältnis des Auftretens der Kolonien in den Peyerschen Platten und der Schleimhaut

Bei den untersuchten Mausstämmen konnte ein unterschiedliches Verhältnis des Vorkommens der Kolonien in den Lokalisationen PP und Schleimhaut festgestellt und anschlies-

send eine Reihenfolge der Resistenz erstellt werden. In dieser Beurteilung spielte für den Vergleich der Mausstämmen nicht die Anzahl der Kolonien je Lokalisation sondern nur das Verhältnis der Koloniezahlen in den unterschiedlichen Lokalisationen eine Rolle. Eine vergleichbare Einstufung der Mausstämmen wurde in der Literatur bislang nicht beschrieben. Von HANCOCK et al. (1986) wurde die Stärke des Bakterienwachstums anhand einer cfu-Bestimmung ermittelt und lediglich zum Mausstammvergleich innerhalb der einzelnen Lokalisationen verwandt. Das Verhältnis des Auftretens in unterschiedlichen Gewebearealen wurde nicht verglichen.

Die PP werden in der Literatur als Hauptinfektionsort bei Yersinieninfektionen angegeben (HANSKI et al., 1989a; GRÜTZKAU et al., 1993). Als Zeichen für eine geringere Resistenz kann daher das Vorkommen von Yersinienkolonien in weiteren Strukturen als den PP angesehen werden. Die Schleimhaut diente den Erregern bei manchen Inzucht-Mausstämmen scheinbar mehr als bei anderen Mausstämmen als weiterer Angriffspunkt für die Infektion.

In der vorliegenden Arbeit wies C57BL/6OlaHsd zu beiden Untersuchungszeitpunkten größere Koloniezahlen je Tier in den PP als in der Schleimhaut auf. Auch bei den beiden Stämmen BALB/cOlaHsd und 129P₂/OlaHsd konnte bis auf jeweils eine Ausnahme der größere Anteil an Kolonien in den PP beobachtet werden. Die C3H/HeNHsd-Mäuse zeigten dagegen bis auf eine Ausnahme keinen Unterschied in der Anzahl der Kolonien in den Lokalisationen PP und Schleimhaut. Im Vergleich der Stämme kann für diesen Untersuchungsparameter der Stamm C57BL/6OlaHsd daher als der resistensteste angesehen werden. Die Yersinien hatten sowohl drei als auch neun Tage p.i. bei diesen Tieren scheinbar weniger Erfolg in der Infektion weiterer Strukturen als der PP. Nachfolgend in der Resistenz, bezogen auf diesen Parameter, sind die Stämme BALB/cOlaHsd und 129P₂/OlaHsd einzuordnen. Nur zu jeweils einem Zeitpunkt sind hier bei den Weibchen ähnlich viele Kolonien in der Schleimhaut wie in den PP zu finden. Die Männchen weisen zu allen untersuchten Zeiten mehr Kolonien in den PP als in der Schleimhaut auf. C3H/HeNHsd wird in diesem Zusammenhang als empfänglichster Stamm eingestuft, da hier ein weiterer Angriffspunkt für die Yersinien in der Schleimhaut in ähnlichem Umfang wie in den PP vorhanden war.

Koloniezahlen im Darmgewebe

Die Ergebnisse der Untersuchung der Koloniezahlen in den verschiedenen Lokalisationen des Darmgewebes gaben eine weitere Möglichkeit, die untersuchten Inzucht-Mausstämmen in ihrer Resistenz und Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* einzuordnen. Die Lokalisationen wurden getrennt voneinander betrachtet. Dabei konnten deutliche Unterschiede zwischen den Mausstämmen in der Anzahl der Kolonien zu den zwei Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden. Zum Vergleich wurden die Gesamtkoloniezahl je Tier und die jeweils in den PP und der Schleimhaut auftretenden Kolonien je Tier quantifiziert. Den untersuchten Inzucht-Mausstämmen war gemeinsam, dass neun Tage p.i. bei keinem der untersuchten Mausstämmen eine vollständige Eliminierung des Erregers zu erkennen war.

C57BL/6OlaHsd wurde als zweitempänglichster Stamm in Bezug auf die Koloniezahlen drei Tage p.i. eingestuft. Dieser Stamm wies im Vergleich zu den anderen untersuchten Mausstämmen zu Beginn sowohl in den PP als auch in der Schleimhaut relativ hohe Koloniezahlen auf. Nur die C3H/HeNHsd-Tiere besaßen noch höhere Koloniezahlen. Beiden Geschlechtern der C57BL/6OlaHsd-Mäuse gelang es jedoch, im Verlaufe der Infektion die

Koloniezahl in den Lokalisationen deutlich zu senken und damit den Erreger effektiv zu bekämpfen. Mehrfachkolonien in den PP traten nur zu einem geringen Umfang auf. Die Immunität dieses Mausstammes war daher im Vergleich zu den anderen untersuchten Inzucht-Mausstämmen am höchsten einzustufen.

In dieser Studie wurden 129P₂/OlaHsd und BALB/cOlaHsd zusammen als resistanteste Stämme eingeordnet. Letzterer wies zu Beginn der Infektion relativ niedrige Koloniezahlen auf. Bei den BALB/cOlaHsd-Tieren war im Verlauf der Infektion für beide Geschlechter eine Zunahme der Koloniezahlen zu beobachten. BALB/cOlaHsd war damit nicht in der Lage, die Infektion zu begrenzen oder sogar zu verringern. Neun Tage p.i. nahm die Zahl der PP zu, die mehr als eine Kolonie je PP aufwiesen. Die Immunität der BALB/cOlaHsd-Mäuse ist im Vergleich zu den anderen untersuchten Inzucht-Mausstämmen am geringsten.

Der große Unterschied zwischen den Männchen und Weibchen bei BALB/cOlaHsd am Tag 9 p.i. in der Betrachtung der Koloniezahlen in den PP je Tier ist begründet in der signifikant höheren Anzahl der PP der Männchen zu diesem Zeitpunkt. Für den Vergleich der Koloniezahlen in den PP ist daher die Koloniezahl in den PP bezogen auf die vorhandenen PP sinnvoller. Auf diese Weise besitzen die Kurven der beiden Geschlechter in der Grafik einen ähnlicheren Verlauf.

Die C3H/HeNHsd-Mäuse konnten in ihrer Immunität und damit der Fähigkeit zur Elimination von *Y. enterocolitica* im Verlaufe der Infektion hinter die C57BL/6OlaHsd-Tiere eingereiht werden. Der Stamm C3H/HeNHsd zeigte eine deutliche Abnahme seiner Koloniezahl in den PP und war damit in der Lage, die Yersinien zu reduzieren. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass die Zahl der Kolonien in der Schleimhaut im Laufe der Infektion auf einem ähnlichen Niveau blieb. Die C3H/HeNHsd-Mäuse waren damit nicht in der Lage wie die C57BL/6OlaHsd-Mäuse, die Koloniezahl in der Schleimhaut zu senken. Es ist zu vermuten, dass es sich bei diesen Schleimhautinfektionen um Reinfektionen handelte, da sie größtenteils einen akuten Charakter der entzündlichen Veränderungen aufwiesen. Die C3H/HeNHsd-Tiere wurden des Weiteren effektiver in ihrer Immunität als der Stamm BALB/cOlaHsd eingestuft, da sie immerhin im Gegensatz zu BALB/cOlaHsd eine Abnahme der durchschnittlichen Koloniezahlen je PP aufwiesen. In Bezug auf die Resistenz wurden die C3H/HeNHsd-Tiere als empfänglichster untersuchter Mausstamm der vorliegenden Studie eingestuft. Sie begannen, verglichen mit den anderen Inzuchtstämmen, mit den höchsten Koloniezahlen. Auch neun Tage p.i. waren in den PP noch signifikant mehr Kolonien als bei den C57BL/6OlaHsd-Tieren zu finden.

Die 129P₂/OlaHsd-Tiere wurden in Bezug auf ihre Koloniezahl in den verschiedenen Lokalisationen zu Beginn der Infektion zusammen mit den BALB/cOlaHsd-Tieren als resistantester Mausstamm eingestuft. Sie wiesen drei Tage p.i. ähnlich wenige Kolonien wie BALB/cOlaHsd auf. Der Stamm 129P₂/OlaHsd war in seiner Effektivität, die Erreger zu eliminieren, geringer als C57BL/6OlaHsd einzustufen, da bei letzterem Stamm beide Geschlechter die Koloniezahl in beiden Lokalisationen während der Infektion verringern konnten. Die 129P₂/OlaHsd-Mäuse waren nicht in der Lage, die Infektion zu bewältigen. Es konnte eine Zunahme der Koloniezahlen im Verlaufe der Infektion beobachtet werden. Die Anzahl der Kolonien stieg jedoch nicht so deutlich wie bei BALB/cOlaHsd. Die 129P₂/OlaHsd-Weibchen zeigten während der Infektion sogar eine Abnahme der Koloniezahl in den PP. In der Schleimhaut stieg die Koloniezahl beider Geschlechter.

Im Vergleich der Stämme 129P₂/OlaHsd und C3H/HeNHsd können die 129P₂/OlaHsd-Tiere als resistenter angesehen werden. Die 129P₂/OlaHsd-Tiere begannen mit höchst signifikant niedrigeren Koloniezahlen drei Tage p.i. Weiterhin wiesen sie niedrigere Koloniezahlen in der Schleimhaut auf. 129P₂/OlaHsd zeigte nur in drei Fällen veränderte PP mit mehr als einer Kolonie. Bei C3H/HeNHsd dagegen konnten im Vergleich zu allen anderen Stämmen relativ häufig Mehrfachkolonien in den PP beobachtet werden. Während C3H/HeNHsd die Bakterienzahl jedoch verringern konnte, nahmen die Koloniezahlen bei 129P₂/OlaHsd zu. Im direkten Vergleich ist der Stamm C3H/HeNHsd in seiner Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* daher höher einzustufen als 129P₂/OlaHsd.

Prozent der veränderten Peyerschen Platten

Der prozentuale Anteil der veränderten PP innerhalb einer Yersinieninfektion gibt Aufschluss darüber, wie stark die PP in das Infektionsgeschehen und die anschließenden Gewebeorganisationen eingebunden sind. Differenziert in die veränderten PP mit und ohne Yersinienkolonie konnte weiterhin erkannt werden, inwieweit die Mausstämme während der Infektion in der Lage waren, die Bakterien aus den PP zu eliminieren. Die untersuchten Inzucht-Mausstämme wiesen für diese Untersuchungsparameter Differenzen auf, die auf eine unterschiedliche Immunität schließen ließen.

Der Stamm C57BL/6OlaHsd konnte in diesem Zusammenhang als effektivster Stamm in der Erregerbeseitigung eingestuft werden. Die Tiere besaßen zu Beginn der Infektion relativ viele Kolonien, so dass auch entsprechend viele veränderte PP mit Kolonie nachzuweisen waren. Neun Tage p.i. kehrte sich das Verhältnis aufgrund der effektiven Entzündungsreaktion jedoch um. C57BL/6OlaHsd war offenbar in der Lage, die Infektion erfolgreich einzudämmen. Zu dem späten Untersuchungszeitpunkt waren zwar noch viele PP verändert. Sie wiesen aber keine Yersinienkolonien mehr auf. Der Heilungsprozess und die erfolgreiche Erregerbeseitigung waren anhand dieses Beurteilungskriteriums deutlich zu erkennen.

Die BALB/cOlaHsd-Tiere wurden aufgrund ihrer zunehmenden Zahl an PP mit Kolonie und einem unveränderten prozentualen Anteil an veränderten PP ohne Kolonie als Stamm mit der ineffektivsten, geringsten Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* eingeordnet. Das Verhältnis der veränderten PP mit und ohne Kolonie drehte sich hier nicht um, da die Mäuse dieses Stammes nicht in der Lage waren, die Yersinien zu eliminieren.

Die C3H/HeNHsd-Mäuse wurden in der Betrachtung der prozentual veränderten PP als geringfügig weniger effektiv als C57BL/6OlaHsd und erfolgreicher als die BALB/cOlaHsd-Tiere in der Erregerelimination beurteilt. Bei C3H/HeNHsd drehte sich das Verhältnis der veränderten PP mit und ohne Kolonie wie bei C57BL/6OlaHsd neun Tage p.i. um. Die Zahl der veränderten PP, in denen keine Yersinien mehr nachgewiesen werden konnten, nahm zu. Dieses belegt, dass der Stamm C3H/HeNHsd mit der sehr starken Entzündungszellinfiltration eine Reduzierung der Bakterien erreichte. Im Verhältnis zu den C57BL/6OlaHsd-Tieren traten jedoch neun Tage p.i. prozentual noch mehr veränderte PP mit Kolonien auf. Die C3H/HeNHsd-Mäuse konnten im Vergleich zu BALB/cOlaHsd dagegen den Anteil der PP ohne Yersinienkolonien erhöhen und waren daher in ihrer Immunität höher einzustufen.

Die Einreihung der 129P₂/OlaHsd-Tiere in ihrer Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* bezüglich ihrer beeinträchtigten PP erfordert eine getrennte Betrachtung der Männchen und

Weibchen. Bei den Weibchen nahm die Koloniezahl und damit der prozentuale Anteil der veränderten PP mit Kolonie im Verlaufe der Infektion ab. Hier drehte sich das Verhältnis der beiden betrachteten Parameter zugunsten der Yersinien-freien PP um. Die Immunität der 129P₂/OlaHsd-Weibchen war ähnlich der der C57BL/6OlaHsd-Tiere einzuschätzen.

Die 129P₂/OlaHsd-Männchen zeigten mit der insgesamt steigenden Koloniezahl einen zunehmenden prozentualen Anteil an PP mit Kolonie. Zusätzlich nahm aber auch der prozentuale Anteil an veränderten PP ohne Kolonie zu. Parallel traten damit neue Infektionen der PP sowie bereits erfolgreich bekämpfte Infektionen der zuvor infizierten PP auf. Die Männchen dieses Mausstammes konnten das Wachstum der Yersinien in einigen PP nicht eindämmen. Immer mehr veränderte PP wiesen Kolonien auf. Es kann sich hier um Reinfektionen handeln. Zusätzlich nahm der prozentuale Anteil der PP ohne Kolonie zu. Die Zunahme der Zahl der betroffenen PP ohne Kolonie war bei den Männchen jedoch signifikant geringer als bei den Weibchen. Hier handelt es sich möglicherweise um die zu Beginn infizierten PP, die mit einer relativ weit fortgeschrittenen Immunabwehr die Infektion unter Kontrolle hielten, so dass neun Tage p.i. in diesen PP keine Yersinien mehr nachzuweisen waren. Die Männchen dieses Stammes waren folglich in ihrer Immunität effektiver als BALB/cOlaHsd und weniger erfolgreich als C57BL/6OlaHsd einzuordnen.

Im Vergleich der Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd konnte keine einheitliche Einstufung der Stämme in ihrer Immunität zueinander erfolgen. 129P₂/OlaHsd wies bei beiden Geschlechtern prozentual weniger veränderte PP auf als C3H/HeNHsd. Letzterer Stamm konnte jedoch bei beiden Geschlechtern die Zahl der PP mit Kolonie verringern und damit die Yersinien erfolgreich bekämpfen. Beide Inzucht-Mausstämme sind bezogen auf den prozentualen Anteil der veränderten PP zwischen den Stämmen BALB/cOlaHsd und C57BL/6OlaHsd in ihrer Immunität einzuordnen.

Entzündungsgrad der veränderten Peyerschen Platten

Anhand des Entzündungsgrades der veränderten PP war es in dieser Studie möglich, die Stärke der Immunantwort der Tiere zu ermitteln. Mit dem Entzündungsgrad allein konnte keine Aussage über die Immunität der Stämme gegenüber *Y. enterocolitica* gemacht werden. Obwohl z.T. ähnliche Entzündungsgrade in den PP bei den verschiedenen Versuchsgruppen auftraten, war zu vermuten, dass diese unterschiedliche Ursachen hatten. In der Reihung der Immunität der Inzucht-Mausstämme wurde daher der Charakter der Veränderungen in die Beurteilung mit einbezogen. In der Literatur ist eine vergleichbare Einteilung der Mausstämme bislang nicht zu finden.

C57BL/6OlaHsd wurde wie in den zuvor beschriebenen Untersuchungsparametern auch in Bezug auf die Stärke der Entzündungszellinfiltration als erfolgreichster untersuchter Inzuchtstamm eingestuft. Die PP ohne Kolonie wiesen einen signifikant abnehmenden Entzündungsgrad auf, der darauf hinweist, dass die neun Tage p.i. vorhandene Immunreaktion in diesen PP so weit fortgeschritten war, dass die entzündeten Areale bereits nur noch kleinere Bezirke einnahmen und vielfach eine Defektheilung eingesetzt hatte. Die Betrachtung der Stärke der entzündlichen Reaktion in den PP mit Kolonie musste für die Geschlechter getrennt vorgenommen werden. Die Weibchen zeigten zu beiden Zeitpunkten einen ähnlichen Entzündungsgrad; die Veränderungen wechselten lediglich den Charakter von einer akuten, eitrig-nekrotisierend-histiozytären Entzündung zu einer effektiven hochgradigen, chronischen,

eitrig-histiozytären Entzündung mit Organisation der Defekte. Die Männchen zeigten zu Beginn geringere Veränderungen der PP mit Kolonie. Die effektive zelluläre Reaktion war am Tag 9 p.i. aber im Charakter und im Ausmaß mit derjenigen der Weibchen vergleichbar.

Die Stämme BALB/cOlaHsd und C3H/HeNHsd sind in Bezug auf den Untersuchungsparameter „Entzündungsgrad“ mit einer geringeren Immunität einzustufen als C57BL/6OlaHsd. Sie wiesen beide zu den zwei Untersuchungszeitpunkten ähnliche mittlere Entzündungsgrade der veränderten PP auf. Die bei C3H/HeNHsd beobachteten z.T. höchstgradigen Veränderungen in beiden Kategorien der PP kommen hier nicht zum Ausdruck, da sie in die stärkste Kategorie der Veränderungen („hochgradig“ entspricht in der semiquantitativen Klassifizierung Ziffer 3) eingeordnet wurden. Es existiert keine weitere separate Klassifizierung für „höchstgradig“. Diese Veränderungen wurden am Tag 3 p.i. nachgewiesen. Am Tag 9 p.i. traten sie nicht mehr in diesem Ausmaß auf. Es ist davon auszugehen, dass der Stamm C3H/HeNHsd daher geringfügig effektiver in der Bewältigung einer Infektion mit *Y. enterocolitica* ist als BALB/cOlaHsd. Die höchstgradigen Veränderungen, die das Gewebe mit nekrotischen Veränderungen stark schädigten, konnten am Tag 9 p.i. größtenteils von eitrig-histiozytären Veränderungen ersetzt werden. Dieses war besonders in den PP ohne Kolonie der Fall, in denen bereits eine deutliche Organisation der Defekte einsetzte. Bei den BALB/cOlaHsd-Tieren war trotz der sich ausbreitenden Infektion, die Koloniezahl stieg im Verlaufe der Infektion, keine Zunahme des Entzündungsgrades zu erkennen. Eine gesteigerte Entzündungszellinfiltration und ein Wechsel des Entzündungszelltypes, die zu einer erfolgreichen Erregerelimination und Defektheilung hätten führen sollen, blieben bei BALB/cOlaHsd aus.

Der Stamm 129P₂/OlaHsd konnte in seiner Immunität zwischen die C57BL/6OlaHsd-Tiere und die BALB/cOlaHsd-Mäuse eingeordnet werden. In der Beurteilung des Entzündungsgrades der PP der 129P₂/OlaHsd-Tiere ist zu beachten, dass es sich bei diesem Parameter um einen Mittelwert der jeweiligen Versuchsgruppen handelt. Die 129P₂/OlaHsd-Mäuse wurden in ihrem Reaktionscharakter und im Ausmaß ihrer Veränderungen in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt, die nicht mit der Einteilung der Tiere in die Versuchsgruppen Männchen und Weibchen übereinstimmte. Sowohl Männchen als auch Weibchen gehörten den beiden Reaktionsgruppen an. 129P₂/OlaHsd ähnelte mit jeweils einem Teil der Tiere den C57BL/6OlaHsd-Tieren und mit dem anderen den BALB/cOlaHsd-Mäusen. Der Mittelwert der Entzündungsgrade der PP repräsentiert bei den sehr starken Schwankungen der einzelnen Individuen damit nur bedingt den Entzündungsgrad der Versuchsgruppen.

Inwieweit die Stärke der Entzündungszellinfiltration im infizierten Gewebe ein Zeichen für die erfolgreiche Bewältigung der Infektion ist, gilt es weiter abzuklären. Für die Beurteilung der Effektivität der jeweiligen Stärke der zellulären Reaktion ist grundlegend von Bedeutung, welcher Charakter der Veränderungen gleichzeitig vorherrschte. Eine starke Entzündungszellinfiltration trat vor allem bei den Stämmen C3H/HeNHsd und C57BL/6OlaHsd drei Tage p.i. auf. Ein Teil der 129P₂/OlaHsd-Tiere wies ähnliche Veränderungen auf. Die dichten Aggregate der Entzündungszellen führten zu Kolliquationsnekrosen, Ulzerationen und zur Zerstörung weiter Teile der normal-anatomischen Struktur der betroffenen Gewebe. Ein früher Influx der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie der Makrophagen ist für die effektive Beseitigung der Yersinien von großer Bedeutung (BLISKA et al., 1992; BEUSCHER et al., 1995). Mit einer erfolgreichen Bewältigung der Infektion ist jedoch auch das Vorhandensein von Reparaturmechanismen verbunden, die in den geschädigten Gewebe-

arealen einsetzen. Ein Umschalten von der zuerst neutrophilen zellulären Reaktion zu einer eher monozytär geprägten Abwehr ist dabei essentiell. IL-6 spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle (DUBE et al., 2004). Bei den C57BL/6OlaHsd-Mäusen war dieser Prozess in der vorliegenden Studie deutlich zu erkennen. Der zunächst intensive Influx der Entzündungszellen mit nachfolgender Zerstörung der infizierten Bereiche wurde abgelöst von einer effektiven Defektheilung mit Hilfe von Granulationsgewebe und einem eitrig-histiozytären, entzündlichen Zellbild in den Läsionen. Weiterhin konnten die Erreger reduziert werden. Bei dem Stamm C3H/HeNHsd war eine so starke Gewebezzerstörung zu beobachten, dass hier die starke Immunreaktion mit den höchstgradigen Destruktionen der normal-anatomischen Strukturen eher negative Folgen nach sich zog. Hinzu kommt, dass dieser Stamm zu Beginn kaum Makrophagen und Granulationsgewebsbildung aufwies, so dass die Defektheilung neun Tage p.i. zwar auftrat, jedoch nicht so weit fortgeschritten und auch nicht in gleichem Maße effektiv war wie bei C57BL/6OlaHsd. Der Teil der Tiere des Stammes 129P₂/OlaHsd, der in seinem histologischen Bild dem der C57BL/6OlaHsd ähnelte, wies neun Tage p.i. eine ähnliche Effektivität der Entzündungszellinfiltration auf wie C57BL/6OlaHsd. Hier fand ein Wechsel von der akuten zur chronischen Infektion statt, in der Makrophagen und Granulationsgewebe das Bild dominierten. Dagegen war der andere Teil der 129P₂/OlaHsd-Tiere wie die BALB/cOlaHsd-Mäuse wenig effektiv in seiner zellulären Reaktion gegenüber *Y. enterocolitica* und zeigte weder einen Wechsel im Charakter der Veränderungen noch in der Stärke der Entzündungszellinfiltration. Defektheilung und Erregerreduzierung konnten entsprechend nicht erreicht werden. In der Literatur wurde zwar kein Vergleich der Stämme in Bezug auf die Stärke der Infiltration der verschiedenen Zelltypen in den PP beschrieben. Makroskopisch wurden jedoch das Gewicht und die proliferative Antwort der Milzen der Inzucht-Mausstämme verglichen. Bei C57BL/6 konnte nach einer Yersinieninfektion eine signifikante proliferative Antwort der Milz beobachtet werden. Bei BALB/c war dies nicht der Fall. AUTENRIETH et al. (1994) gehen davon aus, dass diese Beobachtung in direkter Korrelation zur höheren Resistenz von C57BL/6 gegenüber *Y. enterocolitica* steht. HANDLEY et al. (2004) beobachteten kein unterschiedlich hohes Organgewicht der Milzen von C57BL/6j und BALB/cj. Diese waren jedoch im Vergleich schwerer als die Milzen des Stammes 129X1/Svj. Zur Beurteilung der Auswirkung der Organgewichte auf die Effektivität der Immunabwehr ist von Interesse, welche Zellen Ursache für die Erhöhung der Organgewichte waren. Auch hier spielt wieder der Charakter der Veränderungen und die Art der an der Abwehr beteiligten Zellen eine Rolle, um eine Aussage zur Rolle der Stärke der zellulären Reaktion machen zu können.

4.1.3 Parameter ohne Stammesunterschiede

Einige Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zeigten stammübergreifende Ergebnisse, so dass diese nicht zur Reihung der Mausstämme in Bezug auf ihre Resistenz und ihre Immunität beitragen konnten.

Beschränkung der Infektion auf den Darm

Die Infektion blieb bei allen infizierten Tieren durch die Auswahl des wenig pathogenen Yersinienstammes auf den Darm beschränkt. Dies war beabsichtigt. Weiterhin konnten keine Hinweise auf andere Infektionen und weitere Ursachen für ein Entzündungsgeschehen sowie keine Tumoren oder Fehlbildungen in den untersuchten Darmabschnitten identifiziert werden. Dies spielte eine bedeutende Rolle in der Beurteilung und Interpretation der vorliegenden Untersuchungsergebnisse. Die als Nebenfunde eingestuftten Veränderungen betrafen Einzeltiere verschiedener Stämme. Sie konnten nicht mit der Yersinieninfektion in Verbindung gebracht werden und beeinflussten auch nicht deren Beurteilung. In diesem Zusammenhang spielten die Nebenfunde keine Rolle in der Stammunterscheidung.

Es kann somit davon ausgegangen werden, dass keine Beeinträchtigung der Immunantwort durch die Folgen einer systemischen Infektion oder zusätzlicher Erkrankungen stattfand. Folglich handelte es sich bei den beobachteten Veränderungen des Darmgewebes allein um die von der Darminfektion durch *Y. enterocolitica* ausgelöste zelluläre Reaktion der Mäuse.

Nachweis der Yersinieninfektion

Nach drei sowie neun Tagen p.i. konnte anhand von Yersinienkolonien und den damit assoziierten Veränderungen des Darmgewebes die beabsichtigte Yersinieninfektion des typischen Zielgewebes (aboraler Dünndarm) stammübergreifend nachgewiesen werden. Die Yersinienkolonien befanden sich bei allen Mausstämmen sowohl in den PP als auch in der Schleimhaut. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu den bisherigen Beobachtungen vieler anderer Arbeitsgruppen, die Kolonien von *Y. enterocolitica* nur in den PP fanden (CARTER, 1975a; CARTER, 1975b; CARTER und COLLINS, 1974; GRÜTZKAU et al., 1993; AUTENRIETH und FIRSCHING, 1996a; DUBE et al., 2001; HANDLEY et al., 2004). Nur in den Arbeiten von HANCOCK et al. (1986) und HANSKI et al. (1989a) wurden Yersinien in Ileumschleimhautabschnitten beobachtet, die keine PP aufwiesen. Für die Lokalisation der Yersinienkolonien in weiteren Strukturen als den PP in der vorliegenden Studie sollte die Infektionsdosis keine Rolle gespielt haben. In vorherigen Arbeiten wurden sehr unterschiedliche Yersinienmengen oral inokuliert (Infektionsdosis cfu *Y. enterocolitica*: CARTER und COLLINS, 1974: 3×10^7 und 5×10^8 cfu; GRÜTZKAU et al., 1993: 1×10^7 und 1×10^9 cfu; AUTENRIETH und FIRSCHING, 1996a: 10^9 bis 10^{10} cfu; DUBE et al., 2001: 1×10^7 und 1×10^9 cfu; HANDLEY et al., 2004: 1×10^8 bis 8×10^8 cfu). Auch die Arbeitsgruppen, die Yersinienkolonien in der Schleimhaut beobachten konnten, verwendeten andere Infektionsdosen als in der vorliegenden Studie (Infektionsdosis cfu *Y. enterocolitica*: HANCOCK et al., 1986: 3×10^8 bis 4×10^8 ; HANSKI et al., 1989a: 4×10^7). Ein Zusammenhang des Auftretens der Yersinienkolonien in der Schleimhaut mit der Infektionsdosis erscheint daher als unwahrscheinlich.

In der vorliegenden Arbeit trat die Mehrzahl der Kolonien in den PP auf, womit die PP auch hier der Hauptinfektionsort der Yersinien waren. Keiner der Mausstämmen konnte mehr Kolonien in der Schleimhaut aufweisen als in den PP. Dennoch war festzustellen, dass auch die Schleimhaut den Bakterien einen Angriffspunkt für die Infektion bot. Die M-Zellen konnten als bevorzugte Eintrittspforte in das Wirtsgewebe im Epithel der PP nachgewiesen werden (HANSKI et al., 1989a; GRÜTZKAU et al., 1993). Sie nehmen die Yersinien über Phago-

zytose auf. Ein aktives Eindringen der Bakterien in die M-Zellen erscheint fraglich (GRÜTZKAU et al., 1990; GRÜTZKAU et al., 1993). Das Auftreten von Kolonien in Schleimhautbezirken außerhalb der PP in der vorliegenden Arbeit lässt jedoch vermuten, dass die M-Zellen im Bereich der PP nicht alleine verantwortlich sein können für die Yersinienaufnahme und ihren Transport in das Wirtsgewebe. Es müssen weitere Strukturen als Eintrittspforte für die Yersinien dienen. So kann während der Infektion möglicherweise vorgeschädigtes Gewebe eine gewisse Rolle als Angriffspunkt für die Yersinien gespielt haben. Eine Infektion in vorgeschädigtem Gewebe kann z.B. durch eine verringerte Integrität des Epithels erleichtert stattgefunden haben. Die Bakterien konnten auf diese Weise zwischen den Epithelzellen hindurch in die tieferen Schichten des Darmes vordringen, welches unter physiologischen Bedingungen nicht möglich ist. Diese Beobachtungen machten auch HANSKI et al. (1989a) im Bereich des Epithels der PP. Für das erleichterte Eindringen der Yersinien in Bezirke außerhalb der PP sind weiterhin die solitären, isolierten lymphatischen Follikel (ILF) als Infektionsort vorstellbar. Sie sind ebenfalls lymphatische Einrichtungen im Darm und besitzen z.T. ähnliche Eigenschaften wie die PP (FORSTER et al., 2005; PABST et al., 2005). Weiterhin sind sie mit einer ähnlichen epithelialen Oberfläche ausgestattet wie die PP, so dass die Yersinien in diesen Bereichen Angriffspunkte, wie z.B. die M-Zellen, zur Infektion finden konnten. In der vorliegenden Studie konnte nicht eindeutig differenziert werden, ob es sich im Falle von Infektionen außerhalb der PP um Infektionen der Schleimhaut oder z.T. auch der ILF handelte. Der physiologische Aufbau der Darmwand war zumeist durch die hochgradige Entzündungszellinfiltration und die begleitende Ulzeration ins Darmlumen nicht mehr zu erkennen. Ob in diesen Arealen zuvor ILF vorlagen, war in der vorliegenden Studie nicht mehr identifizierbar.

Das Bild der Yersinienkolonien war bei den verschiedenen Mausstämmen im Falle einer Infektion der PP ähnlich. Die Kolonien befanden sich direkt unter dem Kuppelepitel der PP. War das Epithel nicht mehr intakt, ulzerierten sie zusammen mit den sie umgebenden Makrophagen und neutrophilen, z.T. auch eosinophilen Granulozyten sowie mit nekrotischem Material und Zelldebris ins Darmlumen. Ähnliche Beobachtungen machten auch andere Arbeitsgruppen (CARTER, 1975a; CARTER, 1975b; CARTER und COLLINS, 1974; HANSKI et al., 1989a; GRÜTZKAU et al., 1993; AUTENRIETH und FIRSCHING, 1996a; HANDLEY et al., 2004; DUBE et al., 2001). Eine Vermessung der Kolonienflächen fand im Rahmen dieser Arbeit nicht statt. Im Falle einer Ulzeration nahm die Dichte der Bakterien in Richtung Darmlumen ab. Die oft innerhalb der Entzündungszellinfiltrate zersprengten Kolonien dünnten sich aus, wodurch sie sich über eine größere Fläche erstreckten. Eine Abgrenzung der Kolonie war damit schwer möglich. Aufgrund des sonst sehr hohen Aufwandes für eine genaue Flächenmessung wurde auf eine solche daher verzichtet. Die Größen der Kolonien variierten innerhalb der Einzeltiere aller vier untersuchten Mausstämmen, jedoch nicht zwischen den Gruppen anhand des ersten histologischen Eindrucks. Das unterschiedliche Ausmaß der einzelnen Bakterienkolonien kann auf ein anderes Stadium der Infektion der jeweiligen Lokalisation zurückgeführt werden. Es ist zu vermuten, dass die Infektion des Gewebes und damit auch die hervorgerufene Entzündungszellinfiltration durchaus erst Stunden oder Tage nach dem experimentellen Infektionszeitpunkt der Tiere erfolgen können. Je nach genauem Infektionszeitpunkt des Gewebes fanden dadurch bereits eine mehr oder weniger starke Vermehrung der Bakterien und damit eine Größenzunahme der Kolonie statt. Weiterhin variierte die Größe der Yersinienkolonien vermutlich anschnittsbedingt. Es ist des Weiteren davon auszugehen, dass Bakterienkolonien, die durch Re-

infektion des Gewebes entstanden, evtl. kleiner waren als bereits länger existierende Kolonien. Ein exakter Infektionszeitpunkt der jeweiligen Läsionen konnte nicht bestimmt werden. Es handelte sich hier um ein multiphasisches Geschehen. Je nach Art und Stadium der entzündlichen Veränderung im Bereich der Kolonien wurde nur eine Einschätzung in ein akutes oder eher chronisches Ereignis vorgenommen. Beide Veränderungen konnten in ein und demselben Tier nebeneinander auftreten, so dass bei der akuten Veränderung, gerade am Tag 9 p.i., mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Reinfektion ausgegangen wurde.

Gewebeveränderungen

In der vorliegenden Arbeit konnte beobachtet werden, dass neben den Yersinienkolonien auch die mit der Yersinieninfektion assoziierten Gewebeveränderungen wie die Immunzellinfiltration sowie Ulzerationen stammübergreifend sowohl in den PP als auch in der Schleimhaut auftraten. Dies war unabhängig davon, ob gleichzeitig Yersinienkolonien nachweisbar waren. In der Literatur wurden bisher bei oralen Yersinieninfektionen Alterationen der PP nur in Verbindung mit dem Auftreten von Yersinienkolonien beschrieben. Diese Veränderungen wurden mit zwei Ausnahmen (HANCOCK et al., 1986; HANSKI et al., 1989a) in anderen Arbeiten außerdem ausschließlich in den PP beobachtet und in keinen weiteren Darmstrukturen (CARTER und COLLINS, 1974; CARTER, 1975a; CARTER, 1975b; GRÜTZKAU et al., 1993; AUTENRIETH und FIRSCHING, 1996a; DUBE et al., 2001; HANDLEY et al., 2004). Wie oben beschrieben müssen weitere Strukturen als die M-Zellen als Eintrittspforte für die Yersinien gedient haben, um eine Infektion und in der Folge Gewebeveränderungen hervorzurufen. Da es sich bei den veränderten Schleimhautbezirken oft um eher akute Veränderungen handelte, ist in diesen Fällen vor allem von Reinfektionen auszugehen. Es traten jedoch vor allem am Tag 9 p.i. Schleimhautalterationen auf, die in ihrer Entzündungszellinfiltration und Organisation weiter vorangeschritten waren. Hier war nicht zu erkennen, ob es sich um Erstinfektionen oder um Reinfektionen handelte.

Eine Vermessung der Fläche der Immunzellinfiltrationen fand im Rahmen dieser Arbeit nicht statt. Die Alterationen waren oft nur unscharf begrenzt. Im Zuge von Ulzerationen konnte keine exakte Grenze in Richtung Darmlumen festgelegt werden, da sich die Bakterien und die sie begleitenden Zellen und der Zelldebris ausdünneten. Weiterhin traten, wie im Kapitel 3.3.2 (ab Seite 82) beschrieben, oft auch diffuse Infiltrationen der PP mit Entzündungszellen auf, so dass auch in diesem Fall keine scharfe Abgrenzung des gesunden zum veränderten Gewebe möglich war. Zusätzlich variierte die Größe der Veränderungen in den verschiedenen untersuchten Schnittebenen anschnittsbedingt.

Als Gewebeschäden traten in dieser Arbeit in den untersuchten Darmproben Ulzerationen des Darmepithels und Nekrosen in den verschiedenen Schichten des Darmgewebes auf. Andere Arbeitsgruppen machten bei ihren Yersinieninfektionen verschiedener Mausstämmen ähnliche Beobachtungen (CARTER und COLLINS, 1974; CARTER, 1975a; CARTER, 1975b; HANSKI et al., 1989a; GRÜTZKAU et al., 1990; GRÜTZKAU et al., 1993; PEPE et al., 1995; AUTENRIETH und FIRSCHING, 1996; DUBE et al., 2001; HANDLEY et al., 2004).

Bei allen vier in der vorliegenden Studie untersuchten Inzucht-Mausstämmen konnten Ulzerationen beobachtet werden. Sie wiesen stammübergreifend bei den Individuen und zwischen den Läsionen ein unterschiedliches Ausmaß auf. Als Ursache für die beobachteten Ulzerationen kommen sowohl direkte Schädigungen durch die Erreger als auch schädigende

Einflüsse durch die infiltrierten Entzündungszellen wie die neutrophilen Granulozyten und die Makrophagen in Betracht.

Nekrosen kamen in dieser Arbeit dagegen nicht bei allen Stämmen im gleichen Umfang vor (siehe im Kapitel 4.1.2, Seite 138). Sie traten nicht im direkten Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Bakterienkolonien auf und sind daher stammübergreifend ursächlich eher auf die Sekretionsprodukte der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen in diesen Arealen und nicht auf die Yersinien zurückzuführen. Weiterhin kann in den nekrotischen Gewebebezirken ebenfalls eine Hypoxie aufgrund der massenhaften Infiltration der Entzündungszellen eine Rolle für die Ausbildung der Kolliquationsnekrosen gespielt haben.

Bezogen auf die entzündliche Reaktion der Tiere auf die Yersinieninfektion konnte lediglich im Verteilungsmuster der Veränderungen kein Stammunterschied zwischen den Inzucht-Mausstämmen festgestellt werden. Es traten bei allen Stämmen große individuelle Schwankungen und sogar intraindividuelle Schwankungen zwischen den einzelnen Läsionen auf. Es konnten sowohl nur die luminalen Darmschleimhautschichten von diffusen oder lokalen Entzündungszellinfiltrationen verändert sein als auch die gesamte Darmwand. Der Charakter der entzündlichen Veränderungen sowie der Entzündungsgrad und die Häufigkeit des Auftretens der Veränderungen in den verschiedenen Abschnitten des untersuchten aboralen Drittels des Dünndarmes war dagegen zwischen den in ihrem genetischen Hintergrund verschiedenen Mausstämmen unterschiedlich (siehe Kapitel 4.1.2, Seite 138).

4.2 Vergleich zur Empfänglichkeit der Mausstämme in früheren, bereits in der Literatur beschriebenen Arbeiten

Bislang wurde von anderen Arbeitsgruppen bei der Reihung der Inzuchtstämme nach einer Infektion mit *Y. enterocolitica* nicht zwischen der Resistenz und der Immunität der Mäuse differenziert. Als Resistenz wird die angeborene Eigenschaft eines Organismus angesehen, durch die ein Tier für bestimmte Krankheitserreger gänzlich oder in hohem Maße unzugänglich ist (KÖHLER, 1982a). Dies äußert sich zu Beginn einer Infektion in einer geringen Koloniezahl. Als Immunität wird die Fähigkeit der Inzuchtstämme bezeichnet, die Infektion im Laufe der Zeit durch erfolgreiche Erregerelimination zu begrenzen oder zu bewältigen. Die Immunität ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von verschiedenen Immunzellen (Immunozyten) und Subpopulationen dieser Zellen sowie löslicher Faktoren im Verlaufe einer Immunreaktion (KÖHLER, 1982b). In früheren Arbeiten wurden diese beiden Begriffe vermischt und die allgemeine Fähigkeit, die Yersinieninfektion zu begrenzen, als Resistenz angesehen und entsprechend die untersuchten Mausstämme als mehr oder weniger resistent eingestuft.

Zur Beschreibung der Empfänglichkeit der verschiedenen Inzucht-Mausstämme gegenüber *Y. enterocolitica* nutzten frühere Arbeitsgruppen andere Untersuchungskriterien als in der vorliegenden Studie. Im Vergleich der Arbeiten ist zu beachten, dass häufig andere, pathogenere Yersinienstämme eingesetzt wurden, die über weitere Virulenzfaktoren verfügten, so dass sich aus oralen Infektionen systemische Infektionen entwickeln konnten (siehe Tabelle 34 im Anhang). Außerdem handelte es sich zumeist um intravenöse oder intraperitoneale Infektionen, in denen die Betrachtung des Darmes und seines intestinal assoziierten lymphatischen Gewebes nicht oder nicht in diesem Umfang vorgenommen wurde. Die Reihen-

folge der Empfänglichkeit der untersuchten Mausstämme glich nicht der in dieser Studie erstellten Resistenzreihenfolge. Dagegen stimmte die in der vorliegenden Arbeit erstellte Reihenfolge der Inzuchtstämme in Bezug auf die vorhandene Immunität mit der Reihenfolge der untersuchten Mausstämme für die Resistenz aus den anderen Studien überein.

Die Einschätzung der anfänglichen Besiedelung des Darmes und der Bewältigung der Yersinieninfektion anhand der Bestimmung der Anzahl der Yersinienkolonien fand in dieser Arbeit über eine histologische Quantifizierung statt. In der Literatur wurden stattdessen sonst immer cfu-Bestimmungen der Yersinien beschrieben. Dazu wurden die PP sowie weitere Organe wie MLN, Milz, Leber, Lunge und Nieren präpariert, untersucht und die cfu der Yersinien in diesen Geweben bestimmt. Eine Reihung der Empfänglichkeit der verschiedenen Mausstämme wurde anschließend mithilfe dieser Ergebnisse durchgeführt. In der Literatur sind derartige Untersuchungen sowohl bei oralen als auch parenteralen Infektionen zu finden (HANCOCK et al., 1986; AUTENRIETH et al., 1993; AUTENRIETH et al., 1994; BOHN und AUTENRIETH, 1996; BOHN et al., 1998b; HANDLEY et al., 2004). In diesen Arbeiten wurde C57BL/6OlaHsd als resistentester Inzucht-Stamm eingestuft und BALB/cOlaHsd als empfänglichster Stamm beurteilt. Die Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd wurden in diesem Zusammenhang in der Literatur im Stammvergleich nicht erwähnt. Nur der Stamm 129X1/Svj wurde von HANDLEY et al. (2004) auf seine Bakterienzahl untersucht und empfänglicher eingestuft als C57BL/6.

Die oben beschriebenen Ergebnisse stimmen nicht überein mit den Daten aus der vorliegenden Studie. Bei den C57BL/6OlaHsd-Mäusen konnten zu Beginn der Infektion (drei Tage p.i.) 5 Mal so hohe Koloniezahlen gefunden werden wie bei den BALB/cOlaHsd-Tieren. C3H/HeNHsd besaß sogar 10 Mal so hohe Koloniezahlen wie Letztere (siehe Abbildungen 20 und 21, Seiten 118 und 120). Die 129P₂/OlaHsd-Mäuse zeigten zusammen mit BALB/cOlaHsd die geringsten Koloniezahlen. In Untersuchungen des HZI, Braunschweig, an PP des oralen Abschnittes des Dünndarmes derselben Individuen (cfu-Bestimmungen) wurden die Koloniezahlen aus der histologischen Quantifizierung der vorliegenden Studie für die vier Inzucht-Mausstämme bestätigt (unveröffentlichte Daten). Eine initiale Resistenz für C57BL/6OlaHsd gegenüber *Y. enterocolitica* kann in der vorliegenden Studie damit nicht bestätigt werden. Im weiteren Verlauf der Infektion konnte jedoch beobachtet werden, dass die C57BL/6OlaHsd-Tiere im Vergleich der Mausstämme am besten in der Lage waren, die Infektion zu begrenzen. Nachfolgend waren die Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd in ihrer Effektivität der Erregerreduktion einzustufen. BALB/cOlaHsd wies steigende Koloniezahlen und eine wenig fortgeschrittene Reifung der Immunabwehr auf. In diesem Zusammenhang muss entsprechend nicht von einer Resistenz gegenüber den Yersinien gesprochen werden, sondern von einer abweichenden Immunität. In der vorliegenden Arbeit konnte deutlich gezeigt werden, dass es Unterschiede in der Betrachtung der Resistenz und der Immunität der Mausstämme gab.

Weitere Mausstamm-Vergleiche wurden in früheren Arbeiten anhand von Überlebenskurven und der Bestimmung der LD₅₀ vorgenommen. Die Tiere wurden mit steigenden Infektionsdosen auf unterschiedliche Weise infiziert und ihr Überleben dokumentiert. HANDLEY et al. (2004) konnten nach einer oralen Infektion folgende Reihenfolge der untersuchten Mausstämme feststellen: LD₅₀ C57BL/6 > 129X1/Svj > BALB/c. Bei AUTENRIETH et al. (1993b) war die LD₅₀ bei C57BL/6 ebenfalls nach parenteraler Infektion höher als bei BALB/c, wodurch C57BL/6 als resistent und BALB/c als suszeptibel eingestuft wurden.

HANCOCK et al. (1986) bezogen weitere Mausstämme in den Vergleich ein (LD_{50} : C57BL/6 > (BALB/c x C57BL/6)F1 > C3H/HeN > DBA/2 > SWR > A und BALB/c > BALB.Bb und Swiss. In den Überlebenskurven konnten HANDLEY et al. (2004) keine Unterschiede für die untersuchten Inzucht-Mausstämme nachweisen.

Die mit Hilfe der LD_{50} ermittelte Reihenfolge der Resistenz der Inzuchtmäuse konnte in der vorliegenden Arbeit wie oben beschrieben nicht bestätigt werden. Die Einordnung der Inzuchtstämme in ihrer jeweiligen Resistenz anhand der LD_{50} in der Literatur gleicht jedoch derjenigen Reihenfolge der Immunität der Mausstämme in der vorliegenden Arbeit. Es ist davon auszugehen, dass der Stamm C57BL/6OlaHsd mit der höchsten Immunität am ehesten auch in dieser Studie überlebt hätte bzw. bei diesen Tieren die höchste LD_{50} hätte eingesetzt werden können. Umgekehrt ist zu erwarten, dass der Stamm mit der geringsten Immunität in dieser Studie, BALB/cOlaHsd, als erstes verstorben wäre bzw. für diesen Stamm die geringste LD_{50} ermittelt worden wäre. Die anderen beiden Inzuchtstämme sind vermutlich zwischen den Stämmen C57BL/6OlaHsd und BALB/cOlaHsd einzuordnen.

Weiterhin wurden in anderen Studien neben den PP auch weitere Organe histopathologisch beurteilt. In diesen Studien waren neben dem Darm weitere Organe von Veränderungen betroffen. Es handelte sich um parenterale und folglich von vornherein um systemische Yersinieninfektionen oder um orale Infektionen, in denen die Bakterien vom Darm aus in den Organismus streuten. Zwischen den Mausstämmen konnten in der Art und im Umfang der Veränderungen auf histologischer Ebene jedoch keine Unterschiede in den jeweils untersuchten Organen beobachtet werden (HANDLEY et al., 2004; DUBE et al., 2001; AUTENRIETH und FIRSCHING, 1996).

4.3 Empfänglichkeiten verschiedener Mausstämme in anderen Infektionsversuchen als mit *Y. enterocolitica*

Neben Infektionsmodellen mit *Y. enterocolitica* gibt es eine Vielzahl an Infektionsversuchen mit anderen bakteriellen, parasitären und viralen Erregern. In diesen wurden ebenfalls die Empfänglichkeiten der verschiedenen untersuchten Inzucht-Mausstämme verglichen (siehe Tabellen 30 bis 32 im Anhang). Eine differenzierte histopathologische Betrachtung der Resistenz und der Immunität der Mausstämme, wie in der vorliegenden Studie, wurde in diesem Zusammenhang jedoch nicht durchgeführt. Zumeist wurde in der Literatur übergreifend von Resistenz bzw. Empfänglichkeit gesprochen. Die effektive Immunreaktion im Verlaufe der Infektion wurde dabei als Zeichen der jeweiligen Resistenz angesehen. Als Resistenz wird jedoch die angeborene Eigenschaft eines Organismus definiert, durch die ein Tier für bestimmte Krankheitserreger gänzlich oder in hohem Maße unzugänglich ist (KÖHLER, 1982a). Dies äußert sich in niedrigen Koloniezahlen zu einem frühen Untersuchungszeitpunkt. Es ist daher in Frage zu stellen, ob es sich bei den Veröffentlichungen anderer Infektionsversuche immer um die Resistenz der jeweiligen Mausstämme oder um eine Vermischung der Begriffe Resistenz und Immunität für die Tiere handelte. Nur im Falle detaillierter Untersuchungen zur genetischen Basis der Ergebnisse ist in diesen Veröffentlichungen sicher von einer Resistenz der Mausstämme gegenüber den jeweiligen Infektionserregern auszugehen. Wie in der vorliegenden Studie dargestellt, ist eine differenzierte Betrachtung der Begriffe Resistenz und Immunität notwendig. Die in dieser Arbeit

vorgenommene Bewertung führte entsprechend zu abweichenden Ergebnissen der Einstufung der Mausstämmen zu bereits veröffentlichten Studien und gab weitere Hinweise auf die Fähigkeiten der einzelnen Inzuchtstämmen, die Infektion mit *Y. enterocolitica* zu bewältigen. In den folgenden Abschnitten werden in Bezug auf andere Veröffentlichungen aufgrund der fehlenden Differenzierung der Begriffe Resistenz und Immunität die Bezeichnungen „resistent/Resistenz“ und „empfindlich/Empfindlichkeit“ verwendet.

In der Literatur wurden für Infektionen mit anderen Erregern ähnliche Ergebnisse bezogen auf die Resistenz der Mausstämmen veröffentlicht wie in vorigen Arbeiten zu Yersinieninfektionen. In anderen Publikationen dagegen wechselte die Reihenfolge der Empfänglichkeit. In Infektionen mit *Listeria monocytogenes* beispielsweise waren die C57BL/6-Tiere resistenter als die Stämme BALB/c, C3H und 129. Zurückgeführt wurde die unterschiedliche Resistenz auf ein einzelnes Gen oder auf miteinander verbundene Gene. Eine Verbindung von Genen, die mit den *H-1*-, *H-2*-, *H-3*-, *H-4*-, *H-7*- oder *H-8*-Loci, dem Immunglobulin-Allotyp, dem *Thy-1*-Gen, dem *Hc*-Gen oder dem Fellfarbgenen (*B*, *c*) zusammenhängen, konnte ausgeschlossen werden (CHEERS und MCKENZIE, 1978). In einer Infektion mit *Salmonella typhimurium* wurde eine ähnliche Resistenz wie in einer Yersinieninfektion vermutet, da viele Parallelen zwischen den beiden Erregern bestehen. Sie sind beide fakultativ intrazelluläre, gramnegative Darmpathogene, die über die M-Zellen in das Wirtsgewebe gelangen. Bei beiden Bakterienspezies sind die PP der Hauptinfektionsort. Es konnte jedoch eine abweichende Resistenz der untersuchten Mausstämmen im Vergleich zu Yersinieninfektionen festgestellt werden: C3H/HeN-Mäuse waren in der oralen Infektion mit *S. typhimurium* resistent. Sie besitzen das *Ity^r*-Gen. Dagegen waren die C57BL/6-Tiere mit dem *Ity^s*-Gen vielfach empfänglicher (HANCOCK et al., 1986; VANCOTT et al., 1996). Bei einer i.v.-Infektion verschiedener Mausstämmen mit *Streptococcus pyogenes* war der Stamm BALB/c resistenter als C3H/HeN. Auch hier werden bei den verschiedenen Mausstämmen unterschiedlich vorkommende genetische Faktoren für die abweichende Resistenz verantwortlich gemacht (GOLDMANN et al., 2004).

Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, dass für die verschiedenen Infektionserreger nicht die gleichen Faktoren für die Empfänglichkeit der Mäuse zu Grunde liegen. Werden die Empfänglichkeiten der Mausstämmen aus verschiedenen Infektionsversuchen miteinander verglichen, ist zu beachten, dass je nach Infektionserreger unterschiedliche Pathogen-Wirt-Interaktionen auftreten. Es liegen sowohl abweichende Infektionsbedingungen vor (Infektionsart, Infektionsdosis, Alter der Mäuse, Analysemethoden, -kriterien, u.v.m.) als auch eine erregerspezifische Pathogenität, Virulenz, Pathogenese, etc. Die verschiedenen Erreger sind in sehr unterschiedlicher Weise in der Lage, die Wirtsantwort zu beeinflussen. Den Mausstämmen werden daher je nach Erreger unterschiedliche Strategien der Infektionsbeseitigung „abverlangt“, so dass nicht die gleichen Gene und Loci in der Immunantwort eine Rolle spielen. Aufgrund des unterschiedlichen genetischen Hintergrundes der Mausstämmen sind sie zusätzlich bei einem und demselben Infektionserreger abweichend in der Lage, zu Beginn eine Infektion der Erreger abzuwehren und eine vorhandene Infektion zu bewältigen. Ein direkter Vergleich der in der vorliegenden Studie gewonnenen Kenntnisse zur Einstufung der Empfänglichkeit der Inzuchtmäuse sollte daher am besten auf andere orale und nicht parenterale Infektionen mit *Y. enterocolitica* bezogen werden. Dennoch gibt es in den Vergleichen der oralen Infektionen Differenzen, z.B. in der Wahl des Yersinienstammes und der Analysemethoden.

In der vorliegenden Studie wurden abweichende Untersuchungskriterien zu bisherigen Veröffentlichungen verwandt und damit neue Erkenntnisse zur Reihenfolge der Resistenz und vor allem der Immunität der Inzucht-Mausstämme erlangt. Die Reihenfolge der Empfänglichkeit der untersuchten Mausstämme anderer Autoren für die Infektion mit *Y. enterocolitica* konnte wie oben beschrieben in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. C3H/HeNHsd trat mit den höchsten Koloniezahlen zu Beginn der Infektion auf und war daher als empfänglichster Inzuchtstamm einzustufen. Er war gefolgt von C57BL/6OlaHsd, der damit als intermediär suszeptibel eingeordnet wurde. Die Stämme BALB/cOlaHsd und 129P2/OlaHsd besaßen die niedrigsten Koloniezahlen und zeigten sich daher im Vergleich zu den anderen Mausstämmen am resistentesten. Die in anderen Studien vorgenommene Reihung der Mausstämme in Bezug auf ihre Resistenz stimmte jedoch mit der in der vorliegenden Arbeit erstellten Reihenfolge der Immunität überein.

Neben der unterschiedlichen zellulären Reaktion der verschiedenen Inzucht-Mausstämme auf die Yersinieninfektion reagierten in der vorliegenden Studie u.a. Männchen und Weibchen jeweils eines Stammes abweichend voneinander. Die Koloniezahl der Männchen und damit auch der prozentuale Anteil an PP mit Kolonie war bei den Männchen der Stämme BALB/cOlaHsd, C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd zu jeweils einem Untersuchungszeitpunkt höher als bei den Weibchen des gleichen Stammes (Koloniezahl, Prozent veränderter PP, Entzündungsgrad; siehe Kapitel 3.3.3., Seite 113). Dennoch konnten geschlechtsübergreifend ähnliche histologische Veränderungen beobachtet werden (Charakter der Entzündung; siehe Kapitel 3.3.2., Seite 82). Es kann davon ausgegangen werden, dass es in der vorliegenden Studie bei den oben genannten Inzucht-Mausstämmen Unterschiede sowohl in der Resistenz als auch in der Immunität zwischen den beiden Geschlechtern gibt. Bei den C3H/HeNHsd-Mäusen besaßen die Männchen zu Beginn der Infektion ca. doppelt so viele Kolonien je PP wie die Weibchen, welches für eine geringere Resistenz spricht. Dagegen konnten bei den Männchen der Stämme BALB/cOlaHsd und 129P₂/OlaHsd neun Tage p.i. mehr Kolonien in den PP beobachtet werden als bei den Weibchen. Dies lässt auf eine weniger erfolgreiche Erregerreduktion und damit auf eine geringere Immunität der Männchen dieser Inzucht-Mausstämme schließen.

In vielen anderen Bakterien-Infektionsmodellen wurden ebenfalls unterschiedliche Empfänglichkeiten der Männchen und Weibchen nachgewiesen. In diesen Veröffentlichungen wird nicht zwischen Resistenz und Immunität getrennt sondern einheitlich von Resistenz gesprochen. Zumeist waren hier die Weibchen resistenter als die Männchen, wofür geschlechtsabhängige Faktoren verantwortlich gemacht wurden. Bei Männchen und Weibchen bestehen Unterschiede in den endokrinen und immunologischen Interaktionen. Sexualsteroiden modulieren nicht nur das Immunsystem, sondern beeinträchtigen auch Genexpressionen und Verhaltensweisen, die die Empfänglichkeit und die Resistenz gegenüber Infektionen beeinflussen (KLEIN, 2000). Eine höhere Resistenz der Weibchen gegenüber Infektionen liegt z.B. bei der Infektion verschiedener Mausstämme mit den Erregern *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium marinum*, *Corynebacterium kutscheri* und *Mycoplasma pulmonis* vor (NICOL et al., 1964; YAMAMOTO et al., 1991; KOMUKAI et al., 1999; YANCEY et al., 2001). In der Infektion von verschiedenen Mausstämmen mit *Listeria monocytogenes* konnten unterschiedliche Beobachtungen gemacht werden. Während CHEERS und MCKENZIE (1978) keine unterschiedliche Antwort von Männchen und Weibchen feststellten, konnten PASCHE et al. (2005) eine höhere Empfänglichkeit der Weibchen gegenüber *Listeria monocytogenes* feststellen. Bei ihnen wurden höhere IL-10-

Spiegel gemessen. Welche geschlechtsspezifischen, genetischen Unterschiede bei der Yersinieninfektion eine Rolle spielen, muss weiter untersucht werden. Dies ist in Untersuchungen an K.O.-Mäusen der beiden Geschlechter möglich.

4.4 Mögliche Faktoren für die unterschiedliche Empfänglichkeit der verschiedenen Inzuchtstämme bei Yersinieninfektionen

Mausinfektionsmodelle für *Y. enterocolitica* wurden von vielen Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Zielen etabliert. Anhand der Yersinieninfektionen konnten zahlreiche Faktoren ermittelt werden, die für die Pathogen-Wirt-Beziehung eine Rolle spielen. Es wurden Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren der Bakterien nachgewiesen, die den Yersinien eine Infektion des Wirtes, eine Modulation der Wirtsabwehr und schließlich ein Überleben im Wirt ermöglichen (siehe Kapitel 2.2.5, Seite 31). Weiterhin stand die Immunreaktion des Wirtes auf eine Yersinieninfektion im Mittelpunkt der Betrachtungen. Untersucht wurden sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunantwort und sowohl die zelluläre als auch die humorale Abwehr (siehe Kapitel 2.3.1, Seite 42). In diesen Untersuchungen waren die Art der an der entzündlichen Reaktion beteiligten Zellen und die für das Zelltrafficking benötigten Adhäsionsmoleküle und Integrine von besonderem Interesse. Des Weiteren wurden die innerhalb der Infektion gebildeten Cytokine und Chemokine mit ihren jeweiligen Rezeptoren näher untersucht.

Das Wissen um die Faktoren, die für die Empfänglichkeit der Mäuse gegenüber *Y. enterocolitica* eine Rolle spielen, nutzte man für den Vergleich von verschiedenen Mausstämmen, die sich in ihrem genetischen Hintergrund unterschieden. Zu den oben beschriebenen Faktoren wurden außerdem die Geschwindigkeit und die Stärke der Immunantwort zwischen den jeweiligen Mausstämmen verglichen.

Multigenetische Resistenz

Für die Resistenz der Mäuse gegenüber *Y. enterocolitica* konnte kein einzelner Faktor verantwortlich gemacht werden. HANCOCK et al. (1988) wiesen eine multigenetisch begründete Resistenz nach. Es werden zwei autosomal dominante Gene vermutet, die die Stufen der erworbenen Immunabwehr regulieren. Für den *Es-1*-Lokus ist noch fraglich, ob er eine Bedeutung in der Resistenz besitzt. Verschiedene Genloci wie *Ity*, *Igh* und *H-2*, die in anderen Infektionen eine Rolle in der Resistenz spielen, konnten jedoch ausgeschlossen werden (HANCOCK et al., 1986). In der vorliegenden Studie lässt die Vielfalt an Variationen im histologischen Erscheinungsbild bei den verschiedenen Inzucht-Mausstämmen ebenfalls auf mehrere genetische Faktoren der Resistenz schließen.

Thymus-abhängige Immunantwort

Mehrere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass die Resistenz gegenüber Yersinien Thymus-abhängig ist (HANCOCK et al., 1986; AUTENRIETH et al., 1993c; AUTENRIETH et al., 1993b). Die T_H1-Antwort dominiert im Verlaufe von Yersinieninfektionen die Abwehr

des Wirtes (AUTENRIETH et al., 1992; HANDLEY et al., 2004). Diese zellvermittelte Form der adaptiven Immunität spielt besonders bei der Beseitigung intrazellulärer Pathogene eine Rolle. Die T_H1 -Antwort wird zunächst u.a. von Makrophagen initiiert. Die T_H1 -Zellen setzen daraufhin Cytokine frei, die eine Vielzahl an Abwehrzellen in ihrer Funktion oder in ihrem Wachstum stimulieren (siehe Tabelle 7, Seite 47). Zu den T_H1 -Cytokinen gehören $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, LT, IL-3, IL-2, GM-CSF und TGF- β . Auf die an der T_H1 -Immunantwort beteiligten Zellen, Botenstoffe und Strukturen soll nachfolgend näher eingegangen werden.

Makrophagen

Im Verlaufe der T_H1 -Immunabwehr spielen die Makrophagen eine essentielle Rolle in der Beseitigung der Yersinien (BLISKA et al., 1992; BEUSCHER et al., 1995). Sie werden zunächst durch das von DC und NK-Zellen gebildete $IFN-\gamma$ und anschließend durch das von den T_H1 -Zellen produzierte $IFN-\gamma$ und $TNF-\alpha$ aktiviert. Lysosomen innerhalb der Makrophagen können daraufhin fusionieren und die Erreger werden abgetötet. Weiterhin werden andere antibakterielle Mechanismen der Phagozyten über die T_H1 -Cytokine stimuliert (JANEWAY, 2002a). Ein Anlocken zusätzlicher Phagozyten in die Infektionsgebiete wird ebenfalls durch die von T_H -Zellen freigesetzten Cytokine erreicht. Makrophagen tragen neben der Phagozytose auch über die eigene Sekretion von Cytokinen (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 und $TNF-\alpha$) und weiteren Substanzen (TGF- β , Fibroblast growth factor, angiogenetische Faktoren, regulierende Matrixproteine) zur Immunabwehr bei. In der späteren Phase der Infektion führen sie durch die Sekretion von Kollagenase, Elastase und dem Plasminogenaktivator zum Ab- und Umbau des geschädigten Gewebes (JANEWAY, 2002b; TIZARD, 2004d).

Auch in der vorliegenden Studie konnte ein Vorherrschen der zellvermittelten Immunantwort beobachtet werden. Makrophagen und andere phagozytierende Zellen wurden in den infizierten Geweben bei den verschiedenen Mausstämmen morphologisch identifiziert. Das Anlocken und die Aktivierung dieser Phagozyten werden in direkten Zusammenhang mit einer T_H1 -Antwort gebracht. Das Ausmaß und der Zeitpunkt des Influx wichen jedoch zwischen den Mausstämmen ab. Von großer Bedeutung für die Effektivität der Erregerbekämpfung ist die Schnelligkeit der Bildung der T_H1 -Antwort (BOHN und AUTENRIETH, 1996; AUTENRIETH et al., 1994). Nach BOHN und AUTENRIETH (1996) und AUTENRIETH et al. (1994) gelingt den C57BL/6OlaHsd-Tieren die Bildung dieser Antwort im Vergleich zu BALB/c schneller, wodurch von diesen Arbeitsgruppen die unterschiedliche Resistenz u.a. begründet wird. In der vorliegenden Studie konnte für C57BL/6OlaHsd eine rasche Ausbildung der T_H1 -Antwort bestätigt werden. Dieser Inzuchtstamm wies zu einem früheren Zeitpunkt und in einem größeren Umfang Makrophagen und andere Phagozyten in den infizierten Gewebearealen als BALB/cOlaHsd auf. Diese Ergebnisse sprechen jedoch nicht für eine hohe Resistenz der C57BL/6OlaHsd-Tier, da die Koloniezahlen bei letzteren Tieren zu Beginn der Infektion relativ hoch ist, sondern für eine hohe Immunität. Die Ergebnisse des Influx der Phagozyten sind vergleichbar mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen in der Leber und Milz (AUTENRIETH et al., 1994; BOHN et al., 1994). Die beiden Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd wiesen zwar zu Beginn die niedrigsten histiozytären Anteile der entzündlichen Veränderungen auf. Sie konnten aber im Verlaufe der Infektion insgesamt eine stärkere Makrophagenzunahme im Gewebe erreichen als

BALB/cOlaHsd. Aufgrund dieser Fähigkeit ist die höhere Immunität der beiden Inzuchtstämme im Vergleich zu BALB/cOlaHsd zu vermuten. Beim Mausstamm C3H/HeJ konnte eine spontane Mutation im Lokus *Tlr4*^{Lps-d} beobachtet werden, wodurch sie hoch suszeptibel gegenüber Infektionen mit gramnegativen Erregern wurden. Als Ursache wurden die verspätete Cytokinproduktion, eine gestörte NO-Bildung und eine abgeschwächte zelluläre Immunantwort genannt (VAZQUEZ-TORRES et al., 2004). Diese Mutation und die daraus entstehende anfänglich abgeschwächte Immunantwort mit einer verspäteten Cytokinbildung kann die bei C3H/HeNHsd in der vorliegenden Studie erst spät einsetzende zelluläre Immunantwort und die hohen Koloniezahlen zu Beginn der Infektion erklären. In diesem Fall wäre durch die genetisch begründete, verspätete initiale Immunreaktion und die zu Beginn vorherrschenden hohen Koloniezahlen von einer geringen Resistenz zu sprechen.

Das zahlenmäßig unterschiedliche Vorkommen der Makrophagen bei den verschiedenen Mausstämmen in dieser Studie kann mit einem abweichenden Influx dieser Zellen in den Infektionsort zusammenhängen. Residente Makrophagen in den PP spielen keine Rolle in der unterschiedlichen Abwehr der Mäuse (HANCOCK et al., 1986). Für den unterschiedlichen Influx der Makrophagen bei den verschiedenen Mausstämmen stehen mehrere Faktoren zur Diskussion. Wie bereits oben erwähnt sorgen T_H-Cytokine für ein weiteres Anlocken der Phagozyten in die Infektionsgebiete (JANEWAY, 2002b). Bei einem abweichenden Cytokinpiegel der Mausstämmen gelangen entsprechend unterschiedlich viele Makrophagen in die betroffenen Bezirke. An der Makrophagenrekrutierung sind die Cytokine IFN- γ und TNF- α jedoch nicht beteiligt (AUTENRIETH et al., 1996). Sie müssen andere Funktionen ausüben, um in der unterschiedlichen Resistenz der Mausstämmen eine Rolle zu spielen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die frühen, zwei- bis achtfach höheren IFN- γ -Spiegel von C57BL/6 im Vergleich zu BALB/c in direkter Beziehung zur höheren Resistenz von C57BL/6 gegenüber *Y. enterocolitica* stehen (AUTENRIETH et al., 1994; BOHN et al., 1994). In den oben genannten Arbeiten wird erneut lediglich von der Resistenz und nicht von der Immunität gesprochen. In der vorliegenden Arbeit werden die Cytokine IFN- γ und TNF- α in Verbindung gebracht mit einer abweichenden Immunität der Inzucht-Mausstämmen.

Für das Zelltrafficking der Monozyten und Granulozyten ist eine Reihe an verschiedenen Strukturen und Botenstoffen wichtig. Damit Monozyten und Granulozyten aus dem Blut in die infizierten Areale gelangen, binden die Zellen locker an P-, E-, L-Selektine bzw. PNA_d (PALFRAMAN et al., JANEWAY, 2002b; 2001; TIZARD, 2004c). Ein Entlangrollen der Zellen an der Gefäßwand wird ermöglicht. Anschließend gehen sie über die Integrine LFA-1 (CD11a/CD18) bzw. MAC-1 (CD11b/CD18) eine Wechselwirkung mit den Adhäsionsmolekülen des Endothels ein, z.B. dem β 2-Integrin ICAM-1. Es kommt dadurch zu einer festen Adhäsion. Für die Diapedese sind sowohl LFA-1 als auch MAC-1 und PECAM-1 wichtig (JANEWAY, 2002b; LIAO et al., 1999). Entlang eines Konzentrationsgradienten bestimmter Chemokine, wie z.B. dem MCP-1, das während einer Entzündung vermehrt gebildet wird, wandern die Zellen dann in die Entzündungsherde (TIZARD, 2004d). Ein Grund für den höheren Influx von Makrophagen kann die schneller erhöhte Expression von LFA-1 bei C57BL/6 im Vergleich zu BALB/c während der Yersinieninfektion sein (AUTENRIETH et al., 1994). C57BL/6 wies in anderen Studien vermehrt MAC-1+, VLA-4+ und ICAM-1+ Zellen in den Abszessen von Yersinien-infizierten Tieren auf (AUTENRIETH et al., 1996). Eine Expression von VCAM-1 und ICAM-1 auf den Oberflächen der Endothelzellen wird weiterhin während einer Entzündungsreaktion von TNF- α gefördert (PELED et al., 2000). Sind unterschiedliche Mengen dieses Cytokins vorhanden, ist zu vermuten, dass dies auch

Auswirkungen auf die Entzündungszellen hat. An der Rekrutierung von Makrophagen ist TNF- α jedoch nicht beteiligt. Es sorgt für die Makrophagenaktivierung und trägt damit u.a. zur Beseitigung der Erreger bei. Ebenso sind die Integrine VLA-4 und MAC-1 eher in die Zell-Zell-Kontakte und die Zell-Pathogen-Kontakte involviert als in der Makrophagenrekrutierung. Sie sind beteiligt an der Phagozytose und der T-Zell-spezifischen Antwort (AUTENRIETH et al., 1996). Ein weiteres Cytokin, das für die Makrophagenrekrutierung wichtig ist, ist das MCP-1. Es wird im peripheren, entzündeten Gewebe vermehrt gebildet und gelangt über die Lymphe in die Lymphknoten. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass auch in den entzündeten PP ein erhöhter MCP-1-Spiegel vorliegt. Durch das MCP-1 wird das Integrin-abhängige feste Binden rollender Monozyten auf der Oberfläche der HEV gefördert (PALFRAMAN et al., 2001). Eine Beeinflussung des MCP-1 konnte für *Y. pestis* nachgewiesen werden. Das Bakterium unterdrückt die Bildung und den Transport dieses Cytokins (PALFRAMAN et al., 2001). Inwieweit dies auch durch *Y. enterocolitica* erreicht wird, ist bislang offen. Es muss in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden, welche der oben genannten Selektine, Integrine, Adhäsionsmoleküle und Chemokine eine Rolle im unterschiedlichen Influx der Phagozyten in das infizierte Gewebe haben, um weitere Ursachen der unterschiedlichen Empfänglichkeit der Inzucht-Mausstämme zu ergründen. Für die Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd gibt es in der Literatur bislang für diesen Vergleich keine Beschreibungen. Es muss weiter untersucht werden, warum bei den C3H/HeNHsd-Tieren und einem Teil der 129P₂/OlaHsd-Mäuse z.B. zu Beginn im Verhältnis wenige Makrophagen, dafür aber massenhaft neutrophile Granulozyten in die infizierten Gewebereiche wandern konnten. Außerdem ist die Ursache für das zu einem späteren Zeitpunkt dann mögliche Einwandern von ähnlich vielen Makrophagen wie bei C57BL/6OlaHsd zu suchen.

Ein weiterer Aspekt der Entstehung unterschiedlicher Makrophagenzahlen in den veränderten Gewebearealen ist die durch die Yersinien induzierte Apoptose der Makrophagen. HAASE et al. (2003) konnten nachweisen, dass über TLR4, aber nicht über TLR2, eine Stimulation der Apoptose der Yersinien-infizierten Makrophagen stattfindet. Der Virulenzfaktor YopP wird für diese Modulation verantwortlich gemacht. In der Folge stehen weniger Makrophagen zur Bekämpfung der Infektion zur Verfügung und die Bakterien werden nicht abgetötet. In der vorliegenden Studie ist diese Möglichkeit der Makrophagenreduzierung durch Apoptose vor allem für BALB/cOlaHsd vorstellbar. Dieser Stamm zeigte im Vergleich der Maustämme vor allem neun Tage p.i. eine geringere histiozytäre Beteiligung der Entzündungszellen und konnte die Bakterienzahl im Verlaufe der Infektion nicht reduzieren. Die bei allen Mausstämmen auftretende Kolliquationsnekrose ist nicht in direkten Zusammenhang mit pathogenen Eigenschaften der Yersinien zu setzen. Die Nekrosen traten auch in Bereichen auf, die keine Yersinienkolonien in direkter Umgebung aufwiesen, und sind eher auf die verstärkte Aktivierung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten sowie die Sekretion von Proteasen und Sauerstoffradikalen in das Gewebe zurückzuführen.

Die höhere Zahl der Makrophagen der C57BL/6OlaHsd-Tiere in der vorliegenden Arbeit ist möglicherweise ein Grund für die effektivere Reduzierung der Bakterien im Verlaufe der Infektion. BALB/cOlaHsd erreichte diese nicht. Die Koloniezahl stieg sogar noch an. Weiterhin kann auch eine unterschiedlich starke Aktivierung der Makrophagen eine Rolle in der Effektivität der Beseitigung der Kolonien spielen. Vor allem IFN- γ und TNF- α führen zu dieser Aktivierung. Die biologische Aktivität von TNF- α wird von TNFR p55 übermittelt (ZHAO et al., 2000). Ein Stammvergleich für dieses Rezeptorprotein wäre sinnvoll, um festzustellen, ob es bei den verschiedenen Mausstämmen für eine unterschiedliche Aktivie-

rung verantwortlich ist. Im Vergleich der IFN- γ -Spiegel konnten in den bereits in der Literatur veröffentlichten Arbeiten Unterschiede zwischen den Mausstämmen nachgewiesen werden. Zu Beginn der Infektion wird IFN- γ von NK-Zellen und später von CD4+- und CD8+-T-Zellen gebildet (AUTENRIETH et al., 1993c; AUTENRIETH et al., 1992). C57BL/6 wies in anderen Studien höhere IFN- γ -Spiegel auf als BALB/c. Außerdem bildete C57BL/6 eher eine T_H1-Antwort aus, wohingegen die BALB/c-Tiere erst nach 21 Tagen p.i. messbare IFN- γ -Spiegel besaßen (AUTENRIETH et al., 1994). Von einer stärkeren Aktivierung der Makrophagen der C57BL/6OlaHsd-Tiere ist entsprechend auch in dieser Arbeit auszugehen, die im Verlauf der Infektion eine effizientere Beseitigung der Bakterien zur Folge hatte. Eine Bestimmung der IFN- γ -Spiegel für die Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd wäre in diesem Zusammenhang ebenfalls von Interesse, um hier eine Korrelation zur Koloniezahl im Verlaufe der Infektion zu erkennen.

Mechanismen der Makrophagen zur Abtötung der Erreger können ebenfalls gehemmt sein. So inhibieren beispielsweise die CD4+-T-Zellen die iNOS der BALB/cOlaHsd-Makrophagen, welches eine reduzierte Abtötung der Bakterien zur Folge hat (BOHN et al., 1998a). Dies ist auch in der vorliegenden Studie als eine der Ursachen für die steigende Bakterienzahl der BALB/cOlaHsd-Tiere in Betracht zu ziehen. Ob die iNOS oder andere Strukturen und Mechanismen der Makrophagen zur Abtötung der Yersinien bei den C3H/HeNHsd-Tieren gestört wurden oder ob hauptsächlich die geringere Zahl der Makrophagen die hohen Koloniezahlen zu Beginn der Infektion verursachten, bleibt offen.

Das phagozytotische System spielt bei der Elimination der Yersinien eine entscheidende Rolle. Bakterielle Pathogenitätsfaktoren können u.a. diese Phagozytosefunktion beeinflussen. Yersinien mit Plasmid, die das V-Antigen besitzen, sind in der Lage, über Yops die Phagozytose zu hemmen und die Granulombildung zu inhibieren und damit der wirtseigenen Immunabwehr zu entkommen (YopH, YopB, etc; siehe Kapitel 2.2.5, Seite 31, BLISKA et al., 1992; BEUSCHER et al., 1995). Sie modulieren die Immunabwehr des Wirtes. Das LcrV wirkt beispielsweise auf CD-14- und TLR2- abhängige Weise immunmodulatorisch durch die Unterdrückung des IFN- γ und TNF- α sowie durch die Amplifikation von IL-10 (SING et al., 2002b). YopB hemmt T- und NK-Zellen in ihrer IFN- γ -Produktion, wodurch auch die Bildung von TNF- α reduziert wird (BEUSCHER et al., 1995). Außerdem kann die TNF- α -Bildung direkt durch die Unterdrückung der Bildung von TNF- α mRNA supprimiert werden (SING et al., 2002b). Das YopP ist der Haupteffektor in der Supprimierung der Geninduktion bei den Makrophagen. HOFFMAN et al. (2004) konnten feststellen, dass die Yersinien auf genetischer Ebene in die Immunantwort der Makrophagen eingreifen. Einerseits wird die Immunantwort unterdrückt, andererseits wird die Expression eines bestimmten Gensets aufrechterhalten, das für beruhigende Funktionen bekannt ist.

Inwieweit die Yersinien mit ihren verschiedenen bakteriellen Pathogenitätsfaktoren (Yops, LcrV, Invasin, YadA, Ail, Urease, etc.) bei den unterschiedlichen Mausstämmen in abweichender Effektivität Angriffspunkte finden, sollte in weiteren Untersuchungen erforscht werden. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte u.a. die unterschiedliche Fähigkeit der Modulation der Immunantwort, der Invasivität und des Überlebens der Yersinien bei den verschiedenen Mausstämmen erklärt werden.

T-Lymphozyten

Die effektive Beantwortung der Yersinieninfektion durch die Makrophagen und andere Phagozyten ist vor allem das Ergebnis der Aktivierung der T-Lymphozyten. Sie kann in den Darm-assoziierten lymphatischen Geweben aber auch in den MLN und in der Milz stattfinden. Die naiven T-Lymphozyten werden durch DC oder andere APC aktiviert und differenzieren zu T-Effektorzellen (JANEWAY, 2002a). In der Yersinienabwehr spielt besonders die T_H1-Antwort eine Rolle. Die Stärke und Schnelligkeit dieser Ausbildung der T_H1-Antwort ist von fundamentaler Bedeutung für die erfolgreiche Abwehr der Bakterien und wird in anderen Veröffentlichungen für die abweichende Resistenz der Mausstämmen gegenüber *Y. enterocolitica* verantwortlich gemacht. C56BL/6 gelingt diese Antwort im Vergleich zu BALB/c schneller (AUTENRIETH et al., 1994; BOHN und AUTENRIETH, 1996; HANDLEY et al., 2004). Unterschiedliche Cytokinspiegel sind die Folge. Sie werden in direkten Zusammenhang mit einer verspäteten Milz-T-Zell-Aktivierung und einer daraus folgenden verminderten Resistenz von BALB/c gebracht (HANDLEY et al., 2004). Diese Erkenntnisse passen zur beobachteten Immunität der verschiedenen Inzuchtstämmen in der vorliegenden Studie, widersprechen jedoch denen zur Resistenz der Mausstämmen. Es konnten in der Literatur ebenfalls proliferative Antworten der Milz in Verbindung mit einer Splenomegalie bei C57BL/6 beobachtet werden, während diese Reaktion der Milz bei BALB/c ausblieb (AUTENRIETH et al., 1994). Welche Faktoren im Detail eine Rolle in der verminderten Aktivierung der T-Lymphozyten bei BALB/cOlaHsd im Vergleich zu C57BL/6OlaHsd spielen, müssen anschließende Untersuchungen klären. Eine Bedeutung könnte das MCP-1 haben, das für das Anlocken der Monozyten aus dem Blut in die lymphatischen Gewebe wichtig ist (PALFRAMAN, 2001). Weitere APC gelangen über die Lymphe in die nachfolgenden lymphatischen Gewebe. Die Makrophagen präsentieren dort den T-Zellen die Fremdartigkeitsantigene, so dass eine Aktivierung und Differenzierung der T-Zellen stattfindet. *Y. pestis* stört die Bildung und den Transport des MCP-1 und die Beantwortung dieses Chemokins durch die Monozyten (PALFRAMAN, 2001). Für *Y. enterocolitica* könnte eine ähnliche Eigenschaft zu einem reduzierten Vorkommen der Makrophagen in den lymphatischen Geweben und damit zu einer verminderten Aktivierung der T-Zellen führen. Für die Aktivierung der T-Zellen sind verschiedene Moleküle notwendig. Die MHC-Moleküle zur Präsentation der Antigene sowie die costimulatorischen Moleküle CD80 und CD86 werden auf der Oberfläche der DC und anderen APC exprimiert (JANEWAY, 2002b; JANEWAY, 2002e). Inwieweit eine unterschiedliche Expressions- und Beantwortung dieser Moleküle bei den unterschiedlichen Inzucht-Mausstämmen vorliegt, ist in weiterführenden Untersuchungen zu prüfen. Damit eine Aktivierung der naiven T-Zellen stattfinden kann, müssen die zwischen dem Blut und den lymphatischen Organen zirkulierenden T-Lymphozyten aus dem Blut über die HEV in die lymphatischen Gewebe gelangen. Treffen sie dort auf eine APC mit dem für sie spezifischen Antigen, beenden sie die Wanderung und werden zu Effektorzellen. Sie kehren in den Blutstrom zurück und gelangen in die Infektionsherde (JANEWAY, 2002c). Die unterschiedliche Fähigkeit der Lymphozyten verschiedener Mausstämmen zum Zelltrafficking in die Zielgewebe kann ein Grund für die unterschiedliche Ausbildung einer effizienten Immunantwort gegen *Y. enterocolitica* sein. Ein Zusammenspiel vieler Faktoren ist hier von Bedeutung. Beteiligt sind Selektine und Integrine und ihre Liganden, Chemokine und ihre Rezeptoren sowie Adhäsionsmoleküle. Für das Zelltrafficking aus dem Blutstrom in die Gewebe binden Selektine an vaskuläre Adressine. Im Falle der lymphatischen Gewebe der Schleimhäute handelt es sich bei den spezifischen

Homingrezeptoren vor allem um das MAdCAM-1 mit seinem spezifischen Liganden $\alpha 4\beta 7$ -Integrin (JANEWAY, 2002e). MAdCAM-1 wird in inflammatorischen Foci zwar vermehrt exprimiert (BRISKIN et al., 1997), unter Infektionsbedingungen ist in mukosalen Gebieten jedoch eher VCAM-1 mit dem $\alpha 4\beta 1$ -Integrin VLA-4 auf den Lymphozyten von Bedeutung (BERLIN-RUFENACH et al., 1999; JANEWAY, 2002e). Zur festen Adhäsion der Lymphozyten kommt es nach Aktivierung des $\beta 2$ -Integrins LFA-1 auf der Lymphozytenoberfläche über verschiedene Chemokine (JANEWAY, 2002c). Hier spielen sowohl TCA-4 (= SLC, CCL21) als auch CCL19 (= ELC, MIP-3 β) mit ihrem Rezeptor CCR7 eine Rolle (JANEWAY, 2002c; STEIN et al., 2000). Ein Fehlen von LFA-1 kann durch andere VLA kompensiert werden. Sie werden bei der Bindung von SDF-1 (= CXCL12) an seinen Rezeptor CXCR4 aktiviert (PELED et al., 2000). Es wirkt, wie oben beschrieben, eine Reihe von Molekülen am Zelltrafficking der T-Lymphozyten mit. Welche dieser Moleküle eine besondere Rolle in der unterschiedlichen Empfänglichkeit der in dieser Studie untersuchten Mausstämmen gegenüber *Y. enterocolitica* besitzt, muss in weitergehenden Untersuchungen geprüft werden. OKADA et al. (2002) konnten feststellen, dass bei einer CCL19- und CCL21-Defizienz zwischen den Mausstämmen BALB/c und C57BL/6 kein Unterschied im Lymphozytenhoming zu den PP besteht. In den Lymphknoten dagegen war bei den BALB/c-Tieren das T-Zell-Homing stärker verringert als bei C57BL/6. Als Ursache sehen OKADA et al. (2002) die höhere Expression von CCL21-leu-Genen und den stärkeren Transport des CCL21-leu in die Lymphknoten bei den C57BL/6-Mäusen. Ein Vergleich von Yersinieninfizierten Knock out-Mausstämmen könnte weitere Ergebnisse liefern. Weiterhin war das LFA-1 bei C57BL/6 innerhalb der Yersinieninfektion schneller erhöht exprimiert als bei BALB/c (AUTENRIETH et al., 1994). In den Abszessen befanden sich entsprechend auch vermehrt MAC-1+-, VLA4+- und ICAM-1+-Zellen bei C57BL/6. Die Ausbildung von MAdCAM+-Venolen in den PP und den MLN konnte des Weiteren nachgewiesen werden. Sie können für die Rekrutierung von IFN- γ -bildenden Zellen eine Rolle spielen (AUTENRIETH et al., 1996). Außerhalb von Infektionen war die Bildung von VCAM-1 bei den Stämmen BALB/c mit C57BL/6 vergleichbar (BERLIN-RUFENACH et al., 1999). Weitere vergleichende Untersuchungen sollten jedoch unter Infektionsbedingungen mit Einbeziehung der Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd durchgeführt werden.

Bei den unterschiedlichen Stämmen konnte ein unterschiedliches Vorkommen von CD8+-T-Lymphozyten in den Läsionen beobachtet werden. Bei den C57BL/6-Mäusen traten zunächst CD11b/18+-Zellen auf, später akkumulierten die CD8+-Zellen. Bei den BALB/c-Tieren konnten zu Beginn CD4+-Zellen in den Granulom-ähnlichen Läsionen gefunden werden, später waren es nur wenige CD8+-Zellen (AUTENRIETH et al., 1993b). Im Vergleich besitzen die Stämme BALB/c und 129X1/Svj mehr CD4+- als CD8+-T-Zellen. Bei C57BL/6 ist es umgekehrt (HANDLEY et al., 2004). Den BALB/c-Tieren fehlen damit die neben den NK-Zellen für die Beseitigung der Yersinieninfektion notwendigen CD8+-T-Zellen. Diese sind zytotoxische T-Zellen, die über MHC-Klasse-I-Moleküle Antigene erkennen und die infizierten Zellen abtöten, und auf diese Weise zur Erregerbeseitigung beitragen (JANEWAY, 2002c). Ein Grund für das vermehrte Vorkommen von CD8+-T-Zellen bei den C57BL/6-Tieren im Vergleich zu den BALB/c-Mäusen kann eine unterschiedliche Beantwortung des Darm-assoziierten Chemokins CCL25 (TECK, gut associated chemokine) oder die abweichende Expression seines intestinalen Homingrezeptors CCR9 sein. DC in den PP bewirken einen Tropismus der T-Zellen zum Darm durch die Induktion des Rezeptors CCR9. Weiterhin werden die CD8-exprimierenden Zellen stimuliert (MORA et al., 2003). Die

C57BL/6-Mäuse können mit den CD8+-T-Zellen erfolgreich zur Erregerbeseitigung beitragen, während diese T-Zellen bei BALB/c-Tiere durch CD4+-Zellen inhibiert werden (BOHN et al., 1998a). Es sollte nachfolgend eine Bestimmung der verschiedenen T-Zell-Typen bei den verschiedenen Inzucht-Mausstämmen vorgenommen werden, um eine mögliche CD4+- bzw. CD8+-T-Zell-Dominanz zu ermitteln.

Plasmazellen

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied im Vorkommen von Plasmazellen in den veränderten PP der untersuchten Mausstämmen festgestellt werden. Plasmazellen sind Teil der T_H2-Immunantwort. Besonders deutlich war der Unterschied neun Tage p.i. zu erkennen. Dieser Unterschied wird auf die unterschiedliche Fähigkeit der Inzucht-Mausstämmen zurückgeführt, die Plasmazellen zu bilden und/oder das Zelltrafficking in die PP zu gewährleisten. Über das unterschiedliche Vorkommen der Plasmazellen in den PP während einer Yersinieninfektion wurde bislang in der Literatur nichts beschrieben. Der Nachweis von Plasmazellen kann als Zeichen für eine stattfindende Immunglobulinproduktion und damit als eine weitere Ebene der Immunantwort zur Bekämpfung der Yersinien neben der T_H1-Immunantwort angesehen werden. In dieser Arbeit konnte bei den BALB/cOlaHsd-Tieren neun Tage p.i. das niedrigste prozentuale Vorkommen an Plasmazellen in den veränderten PP beobachtet werden. Die Zahl der Plasmazellinfiltrate nahm zwar zu, war aber nicht vergleichbar mit denen der anderen Stämme. Die Stämme C57BL/6OlaHsd, C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd zeigten einen deutlicheren Anstieg der Werte. Es kann daher in der vorliegenden Studie ein direkter Zusammenhang im Vorkommen der Plasmazellinfiltrate mit einer erhöhten Resistenz der Mausstämmen gegenüber *Y. enterocolitica* vermutet werden.

Die Bildung der Plasmazellen mit einer anschließenden Antikörperbildung kann über verschiedene Mechanismen stattfinden: T-Zell-unabhängig und T-Zell-abhängig. Die T-Zell-unabhängige Bildung der Plasmazellen aus B-Zellen kann durch bakterielle Proteine, wie die Lipopolysaccharide (LPS), und der zusätzlichen Stimulation durch plasmazytoide DC (PDC) initiiert werden. PDC sind normalerweise auf die Erkennung von Viren spezialisiert und spielen eine Rolle in der Antigenpräsentation für die Lymphozyten. POECK et al. (2004) konnten jedoch nachweisen, dass PDC durch CpG-C-Oligonukleotide stimuliert, die mikrobielle DNA imitieren, eine T-Zell-unabhängige Plasmazelldifferenzierung in naiven B-Zellen und B-Gedächtnis-Zellen induzieren. Dieser Mechanismus der Plasmazellbildung spielt besonders am Ort der Infektion, in diesem Fall in den PP, eine Rolle, da er direkt im infizierten Gewebe eine schnelle, effektive Immunabwehr gewährleistet. Die drei Tage p.i. in der vorliegenden Studie beobachteten Plasmazellen werden auf die T-Zell-unabhängige Bildung der Plasmazellen zurückgeführt werden. Eine unterschiedlich starke Differenzierung der Plasmazellen bei den verschiedenen Mausstämmen könnte durch eine entsprechend abweichende Stimulation der PDC eine Ursache für das prozentual abweichende Vorkommen der Plasmazellen in den PP darstellen. Weiterführende Untersuchungen müssen zur Klärung dieser Fragen durchgeführt werden.

Bei der T-Zell-abhängigen Plasmazellbildung werden zunächst wie bei der T_H1-Immunantwort T-Zellen durch die APC aktiviert. Die T_H2-T-Zellen aktivieren dann naive B-Zellen, welche proliferieren und von Plasmablasten zu Plasmazellen differenzieren. Sie sezernieren zunächst IgM-, später auch IgA- und IgG-Antikörper ins Blut (JANEWAY, 2002c). Neben den Antikörpern gelangen die gebildeten Plasmazellen aber auch selbst in die Infektionsorte.

Die Plasmazellbildung kann sowohl direkt vor Ort in den PP als auch in den MLN oder der Milz stattfinden und trägt zur Bekämpfung extrazellulärer Pathogene bei. Die T-Zell-abhängige Bildung der Plasmazellen dauert länger als die T-Zell-unabhängige. Sie kann drei Tage p.i. daher in der vorliegenden Arbeit noch nicht für das unterschiedliche Vorkommen der Plasmazellinfiltrate bei den untersuchten Inzuchtmäusen verantwortlich gemacht werden. Dagegen können die neun Tage p.i. beobachteten Plasmazellen in den PP sehr wohl mit dem T-Zell-abhängigen Bildungsmechanismus der Plasmazellen in Verbindung gebracht werden. Zu diesem späten Zeitpunkt treten die größten Mausstammunterschiede im prozentualen Vorkommen der Plasmazellen in den PP auf. Die abweichende Fähigkeit der Inzuchtmäuse zur T-Zell-abhängigen Bildung dieser Immunglobulin-produzierenden Zellen wird daher in der vorliegenden Studie in direkten Zusammenhang mit der unterschiedlichen Immunität der Mausstämme gegenüber *Y. enterocolitica* gestellt.

Für die Bildung der Plasmazellen ist das Vorhandensein einer ausreichenden Zahl aktivierbarer B-Zellen Voraussetzung. Sie zirkulieren ähnlich wie die T-Zellen im Blut, gelangen über die HEV in die lymphatischen Gewebe und verlassen diese Organe wieder über die efferente Lymphe. Zur T-Zell-Zirkulation bestehen Unterschiede in den beteiligten Rezeptoren und Liganden. Als Adhäsionsmolekül spielt VCAM-1 bei den B-Lymphozyten eine wichtige Rolle. Eine Defizienz hat eine gestörte T-Zell-abhängige humorale Immunantwort zur Folge, da keine effiziente B-Zell-Proliferation stattfinden kann (LEUKER et al., 2001). Die Chemokine CCL19 und CCL21 mit ihrem Rezeptor CCR7, CXCL12 mit seinem Rezeptor CXCR4 und CXCL13 mit seinem Rezeptor CXCR5 spielen in der Milz und den Lymphknoten eine wichtige Rolle für die B-Zell-Migration, aber auch für die B-Zell-Follikel-Organisation. Sie wirken insgesamt synergistisch (HARGREAVES et al., 2001; OHL et al., 2003). In den PP trägt der Chemokinrezeptor CXCR5 mit seinem Liganden CXCL13 zur Hälfte des B-Zell-Homings bei (OKADA et al., 2002). Es ist vorstellbar, dass eine unterschiedliche Ausbildung dieser Cytokine und/oder ihrer Rezeptoren sowie ein abweichendes T-Zelltrafficking zu einer unterschiedlich starken Aktivierung und Proliferation der B-Zellen zu Plasmazellen führen. Es ist daher von weitergehendem Interesse, unter Infektionsbedingungen und unter Ausschaltung dieser Chemokine oder ihrer Rezeptoren die verschiedenen Inzucht-Mausstämme zu vergleichen.

Neben der abweichenden Bildung der Plasmazellen kann auch die unterschiedliche Fähigkeit des Einwanderns der neu gebildeten Plasmazellen in die betroffenen Gebiete bei den verschiedenen Inzucht-Mausstämmen eine Ursache für das unterschiedliche Vorkommen sein. Für das Zelltrafficking der Plasmazellen werden die Chemokinrezeptoren CXCR5 und CCR7 herunterreguliert, so dass die Beantwortung der Chemokine CXCL13, CCL19 und CCL21 reduziert ist. Dagegen spielt CXCR4 mit dem Chemokin CXCL12 eine wichtige Rolle für Plasmazellen in der Milz und im Knochenmark (HARGREAVES et al., 2001). Je nach Isotyp der gebildeten Immunglobuline werden unterschiedliche Chemokinrezeptoren exprimiert, um die Plasmazellen in ihr finales Zielgewebe zu leiten. IgA-produzierende Plasmazellen der Milz, der PP und der MLN migrieren mit ihrem Rezeptor CCR9 hin zu ihrem Liganden CCL25 (TECK) und mit CXCR4 zu ihrem Liganden CXCL12. Plasmazellen des Isotyps IgG und IgM beantworten CCL25 nicht, sondern migrieren hin zu den Chemokinen CXCL12 und CXCL9. Plasmablasten werden von CXCR3 und CXCR4 in entzündetes Gewebe geleitet (BOWMAN et al., 2002; PABST et al., 2004), und in chronischen Entzündungsgebieten spielen die Chemokine CXCL12 und CXCL13 zum Anlocken der Plasmazellen eine Rolle (OKADA et al., 2002). Plasmazellen exprimieren $\alpha 4\beta 1$ -Integrine wie den V-CAM-1-Ligan-

den VLA-4. Treten in mukosalen Bereichen Infektionen auf, wird VCAM-1 auf den HEV vermehrt exprimiert, das VLA-4 auf den Plasmazellen durch Bindung an CXCL12 aktiviert, und die Plasmazellen wandern aus dem Blut ins Gewebe. In weitergehenden Untersuchungen sollten Vergleiche der Inzucht-Mausstämme in Yersinieninfektionsversuchen angestellt werden, in denen Faktoren, die am Zelltrafficking beteiligt sind, ausgeschaltet sind. Auf diese Weise können Rückschlüsse auf das unterschiedliche Vorkommen der Plasmazellen und damit auf die Empfänglichkeit der Mausstämme gezogen werden.

Organisation der Defektheilung

In der vorliegenden Studie konnte eine sehr unterschiedlich vorangeschrittene Defektheilung bei den untersuchten Inzucht-Mausstämmen beobachtet werden. Sie diene als weiteres Kriterium in der Beurteilung der Immunität und der nachfolgenden Reihung der Mausstämme, da die Defektheilung als Zeichen der Bewältigung der Infektion gewertet werden konnte. In der bislang veröffentlichten Literatur sind keine vergleichbaren Ergebnisse beschrieben. In dieser Arbeit konnten die Stämme C57BL/6OlaHsd, C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd eine signifikante Zunahme des Granulationsgewebes in den veränderten PP erreichen. Dagegen blieb bei den BALB/cOlaHsd-Mäusen der Anteil der veränderten PP mit Granulationsgewebe während der Infektion auf einem ähnlichen Niveau. Im Zusammenhang mit der Organisation der veränderten Gewebeareale steht die Beseitigung der Erreger. Während eines hohen Antigenreizes werden kontinuierlich akute Entzündungszellen in die Infektionsherde gelockt. Damit kommt es zu weiteren Gewebeerstörungen und keinem Wechsel der Wirtsreaktion zu einer Heilung und Bewältigung der Infektion. Dieses histologische Bild war bei den BALB/cOlaHsd-Tieren zu beobachten. Ihre Koloniezahl stieg an, und die histiozytäre Komponente der Entzündungsreaktion blieb auf ähnlichem Niveau. Sinkt dagegen der Antigenreiz durch eine effektive Erregerreduzierung, wechselt das histologische Bild. Der histiozytäre Anteil der Veränderungen nimmt zu, und es sind vermehrt aktivierte Fibroblasten und Kapillarsprossungen als Zeichen der Defektheilung zu erkennen. Von den Makrophagen werden TGF- β , Fibroblast growth factor, angiogenetische Faktoren und regulierende Matrixproteine abgegeben. Zum Ab- und Umbau des geschädigten Gewebes werden außerdem Kollagenase, Elastase und der Plasminogenaktivator sezerniert (TIZARD, 2004d). Neben dem sinkenden Antigenreiz ist entsprechend ein Zusammenspiel an Botenstoffen für die Organisation des Gewebes notwendig. Die Zahl und die Aktivität der Makrophagen spielt daher eine große Rolle in der Defektheilung. C57BL/6OlaHsd zeigte schon früh eine stark ausgeprägte Organisation der veränderten Gewebebezirke. Dieser Stamm konnte die Koloniezahl effektiv senken. Sein histiozytärer Anteil der Entzündungszellen war von Infektionsbeginn an relativ hoch. Die C3H/HeNHsd-Mäuse besaßen zunächst weniger Makrophagen in den entzündlichen Veränderungen. Es war jedoch ein Wechsel des Entzündungscharakters von den höchstgradigen Veränderungen drei Tage p.i. zu den weniger akuten, eher eitrig-histiozytär veränderten PP neun Tage p.i. zu beobachten. Die Tiere dieses Stammes erreichten eine Erregerreduktion und eine ausgeprägte Granulationsgewebsbildung. Dennoch besaßen sie im Vergleich zu den Mausstämmen C57BL/6OlaHsd und 129P₂/OlaHsd mehr Yersinienkolonien. Die 129P₂/OlaHsd-Mäuse ähnelten einerseits den C57BL/6OlaHsd-Tieren in ihrer weit vorangeschrittenen Immunabwehr. Andererseits zeigten sie akute, eitrig-veränderte PP ohne Granulationsgewebsbildung. Insgesamt wies dieser Stamm jedoch eine relativ geringe Zahl an Kolonien auf, und es konnte eine stärkere Organisation beobachtet werden als bei den

BALB/cOlaHsd-Tieren. Welche Ursachen für die so unterschiedliche Reaktion der Einzeltiere vorliegen, muss in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden (s.o.).

Cytokine

Wie bereits oben erwähnt, spielt eine Reihe von Cytokinen eine entscheidende Rolle in der erfolgreichen Abwehr der Yersinien. Dazu gehören vor allem die T_H1-Cytokine IFN- γ und TNF- α . Ein Vorliegen unterschiedlicher Mengen dieser Cytokine wird auch in der vorliegenden Studie verantwortlich gemacht für die unterschiedliche Ausprägung der Entzündungscharaktere und die abweichende Fähigkeit zur Reduzierung der Bakterienkolonien bei den untersuchten Inzucht-Mausstämmen. Die Cytokine können auf vielfältige Weise in ihrer Expression und Wirkungsweise moduliert werden. Das IFN- γ kann z.B. durch die Cytokine IL-12, IL-18 und IL-2, durch das IFN consensus sequence binding protein (ICSBP), von bakteriellen Pathogenitätsfaktoren, aber auch durch T_H2-Cytokine, wie dem IL-10, beeinflusst werden. Weitere indirekte Modulationen sind möglich. Eine Stimulation der IFN- γ -Bildung kann durch IL-12 erreicht werden. Während einer i.v.-Infektion mit *Y. enterocolitica* liegen bei C57BL/6 und BALB/c ähnliche Mengen an IL-12 und IL-12 mRNA vor. Es konnte daher noch nicht geklärt werden, ob die unterschiedliche Bildungsmenge des IFN- γ durch mehr funktionales IL-12 bei C57BL/6 entsteht, ob eine Antwort auf IL-12 von C57BL/6 effizienter aufgrund anderer IL-12-Rezeptoren ausfällt oder ob BALB/c mehr antagonistische Cytokine bildet. Während einer oralen Infektion wird IL-12 mRNA jedoch nicht signifikant exprimiert und spielt daher in der vorliegenden Studie höchstwahrscheinlich keine Rolle (BOHN und AUTENRIETH, 1996; AUTENRIETH et al., 1996). Das IL-18 induziert ebenfalls synergistisch zu IL-12 eine erhöhte IFN- γ -Bildung. In einer i.v.-Infektion besitzt C57BL/6 mehr reifes IL-18 durch viermal höhere Spiegel der IL-18 mRNA und eine effizientere Amplifikationskaskade in der Produktion der proinflammatorischen Cytokine als BALB/c. Insgesamt sind IL-12 und IL-18 der C57BL/6-Mäuse effizienter, welches in der Bildung der zehnfachen Menge an IFN- γ resultiert (BOHN et al., 1998b). Welche Bedeutung IL-18 in oralen Infektionen hat, muss weiter untersucht werden. IL-2 spielt eher eine Rolle in einer erneuten Infektion mit *Y. enterocolitica* (BOHN et al., 1994). Es wirkt synergistisch zu IL-12 und IL-18 und führt so zu einem Anstieg des IFN- γ -Spiegels (BOHN et al., 1998b). Da es sich in der vorliegenden Studie um eine Erstinfektion handelt, kann dieses Cytokin nicht weiter für die unterschiedlichen Ausprägungen der Veränderungen der Inzucht-Mausstämme verantwortlich gemacht werden. Das ICSBP spielt u.a. eine Rolle in der Induktion der T_H1-Antwort und trägt so zum Schutz vor Infektionen bei. Es beteiligt sich im Signaltransduktionsweg vom IFN- γ -Rezeptor zur Genexpression von IL-12 p40. Bei einem ICSBP-K.O. war der oxidative Burst verspätet und reduziert, und in Makrophagen war die intrazelluläre Abtötung von Mikroorganismen gestört. Eine gestörte IL-12 p40-Induktion führte zu einer verminderten IL-12-Bildung nach der Infektion, so dass auf eine fehlende IFN- γ -Induktion eine fehlende T_H1-Helfer-Antwort folgte. Im Falle von *Y. enterocolitica* wird vermutet, dass YopM das ICSBP blockt oder den Signaltransduktionsweg unterbricht, der die Induktion und Aktivierung von Transduktionsfaktoren der IRE-Familie reguliert (HEIN et al., 2000). Auch in der vorliegenden Studie könnte das ICSBP in der Senkung der Cytokinpiegel eine Rolle gespielt haben.

Es konnte weiterhin von HARTMANN et al. (2004) nachgewiesen werden, dass ein direkter Zellkontakt von Natürlichen Killer-T (NKT)-Zellen mit plasmazytoiden DC (PDC) zur IFN-

γ -Amplifikation führt. Die Aktivierung der PDC wurde in diesem Fall durch CpG-Oligonukleotide erreicht. Der abweichende IFN- γ -Spiegel bei den Inzucht-Mausstämmen wird in anderen Studien für die unterschiedliche Resistenz, in der vorliegenden Studie für die abweichende Immunität verantwortlich gemacht. Der oben beschriebene Weg der IFN- γ -Bildung könnte bei der Yersinieninfektion eine Bedeutung haben.

Eine weitere Möglichkeit in der abweichenden Bildung von IFN- γ liegt in der unterschiedlichen Bildungsmenge der antagonistischen Cytokine durch die verschiedenen Inzucht-Mausstämme. Zu nennen ist das IL-10. Es wird durch das LcrV und das IL-12 induziert und hat eine immunsupprimierende Wirkung innerhalb einer Infektion. Es hemmt die Cytokin-synthese von T_H1-Zellen (IL-2, IFN- γ , TNF- β) und die Freisetzung der Cytokine IL-1, IL-6, TNF- α und der Oxidantien (JANEWAY, 2002c; TIZARD, 2004f).

Weiterhin zählt IL-6 zu den antagonistisch zu IFN- γ wirkenden Cytokinen. Es hemmt die Differenzierung der CD4⁺-T-Zellen zum T_H1-Phänotyp, womit es beim IL-6-K.O. zu einer verstärkten CD4⁺-T-Zell-Differenzierung und damit zu einer erhöhten IFN- γ -Bildung kommt (DUBE et al., 2004). Dieses Cytokin könnte auch in der vorliegenden Studie Ursache für die unterschiedliche Ausbildung der Immunantwort der untersuchten Inzucht-Mausstämme auf die Yersinieninfektion sein.

IL-4 wirkt ebenfalls antagonistisch zu IFN- γ . Es wird in den CD4⁺-T-Zellen, die zu den T_H2-T-Zellen gehören, gebildet. In einer Yersinieninfektion ist es bei BALB/c nicht protektiv. Es führt eher zu einer Progression der Infektion. Aus dem erhöhten IL-4-Spiegel der BALB/c-Tiere im Vergleich zu C57BL/6-Mäusen ist daher auf eine erhöhte Empfänglichkeit von BALB/c zu schließen (BOHN et al., 1994). BALB/c-Tiere werden nach Anti-IL-4-Antikörper-Gabe resistent (AUTENRIETH et al., 1994). Inwiefern IL-4 eine Rolle in der unterschiedlichen Ausbildung des histologischen Bildes der verschiedenen Mausstämme spielt, muss in nachfolgenden Untersuchungen überprüft werden.

Für die Balance der IL-12-induzierten Toxizität, vermittelt durch TNF- α , und dem induzierten Schutz, vermittelt durch IFN- γ , spielt das TGF- β bei C57BL/6 eine bedeutende Rolle. Es verbessert in Kombination mit IL-12 bei C57BL/6 die Resistenz, verringert die toxischen Effekte und führt zur Bakterienreduktion. Bei BALB/c bleibt die Bakterienzahl unter TGF- β -Einfluss dagegen gleich. In BALB/c-Tieren wurde eine höhere Expression des TGF- β vermutet als in C57BL/6-Tieren, wodurch eine geringere Menge der iNOS in den BALB/c-Makrophagen und damit eine verminderte Bakterizidie auftritt (BOHN et al., 1998a). Welche Bedeutung TGF- β in oralen Infektionen spielt, muss weiter untersucht werden. Besonders interessant ist der Aspekt, dass ein Teil seiner Wirkung, nämlich die Steigerung der Resistenz durch Kombination mit IL-12, in der oralen Infektion kaum eine Bedeutung hat.

Neben IFN- γ spielt das T_H1-Cytokin TNF- α eine herausragende Rolle in der Bekämpfung der Yersinieninfektion. In der vorliegenden Studie wurden keine Cytokinmessungen vorgenommen. Es sollten jedoch in anschließenden Untersuchungen Vergleiche der Cytokinspiegel der in dieser Studie verwendeten Inzucht-Mausstämme festgestellt werden, um Rückschlüsse auf die Empfänglichkeit ziehen zu können. TNF- α wird in Makrophagen gebildet und führt neben IFN- γ zur Aktivierung der Makrophagen (AUTENRIETH et al., 1996). Es vermittelt die mikrobizidale Makrophagenaktivität über das TNFRp 55-Signal. Ein selektives Töten von Zellen, die Bakterien beinhalten, sowie eine Aktivierung von Monozyten und Granulozyten und weiterhin die Stimulation des spezifischen Immunsystems werden durch TNF- α erreicht (BEUSCHER et al., 1995). Ein hoher TNF- α -Spiegel lässt daher auf eine effektivere Immun-

antwort schließen. Es konnte von BOHN et al. (1994) nachgewiesen werden, dass C57BL/6 TNF- α höher exprimiert als BALB/c. Für die C57BL/6-Mäuse liegt jedoch bei i.v.-Infektionen auch eine IL-12-induzierte TNF- α -Toxizität vor. Dies ist nicht der Fall bei BALB/c (BOHN et al., 1998a). Inwieweit in der vorliegenden Arbeit eine IL-12-induzierte TNF- α -Toxizität zur unterschiedlichen Empfänglichkeit beigetragen hat, ist weiter abzuklären. Ein höherer TNF- α -Spiegel ist jedoch in Kombination mit der Wirkung von TGF- β und evtl. auch IL-12 für C57BL/6OlaHsd in den PP vorstellbar. Auf diese Weise konnte eine effektivere T_H1-Immunantwort stattfinden. HANDLEY et al. (2004) konnten entgegen den Ergebnissen von BOHN et al. (1994) beobachten, dass innerhalb des ersten Infektionstages kein Anstieg des TNF- α in den PP zu erkennen war. Vom dritten bis siebten Tag der Infektion stiegen die Werte bei BALB/cj, bei C57BL/6j und 129X1/Svj sanken sie. In der Milz und den MLN konnten bei allen untersuchten Stämmen innerhalb der ersten drei Infektionstage steigende TNF- α -Spiegel beobachtet werden. Am Tag 7 p.i. wies 129X1/Svj höhere Level auf als C57BL/6j und BALB/cj. Abschließende, vergleichende Untersuchungen sollten aufgrund der unterschiedlichen in der Literatur beschriebenen Ergebnisse für die in dieser Studie eingesetzten Inzucht-Mausstämme durchgeführt werden. Neben dem TNF- α -Spiegel sollten weiterhin die IL-12-induzierte Toxizität und die durch TGF- β mögliche Ausbalancierung der toxischen und schützenden Effekte der Cytokine für alle in dieser Studie eingesetzten Mausstämme in den PP untersucht werden.

Beeinflusst werden kann TNF- α ähnlich wie IFN- γ von einer Reihe Faktoren. Bakterielle Pathogenitätsfaktoren wie LcrV und YopB führen direkt oder indirekt zu einer verminderten Bildung des TNF- α (BEUSCHER et al., 1995; SING et al., 2002a; SING et al., 2002b). IL-10, dessen Bildung von LcrV induziert wird, unterdrückt u.a. die TNF- α -Freisetzung. Der Effekt der TNF- α -Unterdrückung durch IL-10 kann durch eine Anti-IL-10-Antikörper-Gabe aufgehoben werden. Genauso sind IL-10-K.O.-Mäuse hoch resistent gegenüber *Y. enterocolitica* (SING et al., 2002a). Bei BALB/c wirkt IL-10 antagonistisch zu IL-12, wodurch die Yersinien-getriggerte IFN- γ -Bildung vermindert stattfindet. Dies ist nicht der Fall bei C57BL/6 (BOHN und AUTENRIETH, 1996; SING et al., 2002b). Eine unterschiedliche Beeinflussung der TNF- α -Bildung ist in der vorliegenden oralen Infektion ebenfalls eine denkbare Ursache für die abweichende Immunität der untersuchten Inzucht-Mausstämme. Sowohl die oben genannten Faktoren als auch die Übermittlung der biologischen Aktivität über den TNFRp 55 können dabei eine Rolle gespielt haben.

Bei IL-1 handelt es sich um ein proinflammatorisches Cytokin, das während einer Yersinieninfektion in den PP eine Entzündung hervorruft. Die Expression ist in Anwesenheit von Yersinien abhängig vom *rovA*-Gen der Bakterien. Dieses Gen ist verantwortlich für die Regulation der Inv-Expression und weiterer bislang nicht identifizierter Genprodukte und spielt damit eine Schlüsselrolle in der Yersinienpathogenese. Es ist eher in der Kolonisation der PP durch die Yersinien von Bedeutung als in einer Etablierung einer systemischen Infektion (DUBE et al., 2003). Zwischen den verschiedenen Mausstämmen konnte bei einer Infektion mit einer *rovA*-Yersinien-Mutante kein Unterschied der Cytokinproduktion festgestellt werden. IL-1 α war bei allen Stämmen erniedrigt (DUBE et al., 2001). IL-1 scheint in der vorliegenden Studie damit keine Bedeutung für die unterschiedliche Empfänglichkeit der Mausstämme zu haben. Dennoch ist vorstellbar, dass andere Genprodukte, die durch *rovA* beeinflusst werden, bei den eingesetzten Mausstämmen in unterschiedlichem Maße gebildet wurden. Sie sind bislang nicht identifiziert, scheinen aber für die entzündliche Pathologie

während einer Yersinieninfektion verantwortlich zu sein (DUBE et al., 2003). Weiterführende Untersuchungen diesbezüglich könnten für die vier Mausstämme sinnvoll sein.

4.5 Mögliche Gründe für nicht normal verteilte 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, Seite 53). In dieser Arbeit wurden die Gruppen unterteilt in die vier Mausstämme C57BL/6OlaHsd, BALB/cOlaHsd, 129P₂/OlaHsd und C3H/HeNHsd, die zwei Geschlechter (Männchen und Weibchen) und die zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkte (drei und neun Tage p.i.). Insgesamt ergab dies 16 Gruppen. Je Untersuchungsgruppe lag durch die Verwendung von Inzucht-Mausstämmen in sich gleiches genetisches Material vor. Dennoch traten innerhalb der Versuchsgruppen große individuelle 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 in den PP aufwiesen. Auch die Anzahl der Kolonien insgesamt, differenziert betrachtet in den PP und der Schleimhaut, der prozentuale Anteil der veränderten PP sowie auch der Grad ihrer Veränderung fielen individuell unterschiedlich aus. Die qualitativen Veränderungen der PP variierten zwar individuell 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).

Für die z.T. sehr unterschiedliche Reaktion der Einzeltiere kommen mehrere Faktoren in Betracht. Für die verschiedenen Ergebnisse wird hauptsächlich der abweichende soziale Stress der Tiere verantwortlich gemacht. Innerhalb eines Käfigs bestanden in der Tiergruppe unterschiedliche Rangpositionen der Individuen. Diese führten bei den rangniedrigeren Mäusen zu sozialem Stress und einer nachfolgenden Immunsuppression. VIVEROS-PAREDES et al. (2006) konnten diese in Stresssituationen nachweisen. Eine Infektion mit *Y. enterocolitica* konnte evtl. entsprechend nicht in gleichem Ausmaß beantwortet werden wie bei den ranghöheren Tieren. Letztere wiesen aufgrund der effektiveren Immunantwort möglicherweise geringere Veränderungen und weniger Yersinienkolonien auf. Auf diese Weise konnten womöglich zwischen Tieren des gleichen genetischen Hintergrundes verschiedene Empfänglichkeiten gegenüber *Y. enterocolitica* beobachtet werden.

Im Zusammenhang mit der Durchführung der Infektionen können weitere Punkte als Ursache der nicht normal verteilten Daten angesehen werden. Vor der Infektion wurde den Tieren weder Futter noch Tränke entzogen. Es kann entsprechend zu einer unterschiedlichen, individuellen Verdünnung und Vermischung des Bakterieninokkulum im Mageninhalt gekommen sein. Die Bakteriendichte könnte demnach variiert haben, und die verschiedenen Lokalisationen des Darmes könnten in unterschiedlichem Ausmaß infiziert worden sein.

Die Untersuchung von nur vier Schnittebenen des Dünndarmes kann kaum als Ursache der individuell verschiedenen Ergebnisse angesehen werden. Es ist zwar davon auszugehen, dass nicht alle Yersinienkolonien, Veränderungen des Gewebes sowie der PP durch die Untersuchung von nur vier Schnittebenen identifiziert werden konnten. Gerade sehr kleine Kolonien mit geringen assoziierten Veränderungen oder Gewebeveränderungen ohne

Kolonie, die nur wenig Fläche einnahmen, gingen womöglich nicht in die Ergebnisse ein. Sie traten evtl. in den Ebenen zwischen den untersuchten Schnittebenen auf. Bei dieser Art der Untersuchung ist jedoch mit einem Fehler zu rechnen, der sich über die Anzahl der Tiere und der Versuchsgruppen ausglich. Die Untersuchung weiterer Schnittebenen wurde in dieser Studie nicht vorgenommen, da sie in keinem zeitlichen und finanziellen Verhältnis zu einem weiteren Informationsgewinn stand.

4.6 Zukünftige Untersuchungen

Histopathologische Untersuchung von K.O.-Mäusen zur Ermittlung der Rolle einzelner Faktoren

Wie bereits HANCOCK et al. (1988) feststellten, ist die Resistenz gegenüber *Y. enterocolitica* multigenetisch begründet. Um die Rolle einzelner Faktoren in der Resistenz und Immunität näher zu identifizieren, sollten in weiteren Untersuchungen ähnliche histopathomorphologische Analysen wie in der vorliegenden Arbeit an K.O.-Mäusen durchgeführt werden. Es ist zu erwarten, dass nach Ausschaltung einzelner Gene auf histologischer Untersuchungsebene Unterschiede in der Reaktion zu beobachten sind. Anhand dieser kann auf eine Funktion des jeweils ausgeschalteten Gens in der initialen Immunantwort und damit in der Resistenz sowie in der Immunantwort im Verlaufe der Infektion und damit in der Immunität geschlossen werden. Von besonderem Interesse sind Versuche mit TNF- α -, IFN- γ -, IL-4-, IL-10-, IL-12-, IL-18-, MCP-1- sowie MAdCAM-1-, VCAM-1-, LFA-1- und $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-K.O.-Mäusen. Eine Reihe weiterer Faktoren der Immunantwort kommt weiterhin in Frage. Der Vergleich von K.O.-Mäusen verschiedener Mausstämmen nach einer Yersinieninfektion vervollständigt des Weiteren die Entschlüsselung des unterschiedlichen genetischen Hintergrundes und seine Bedeutung in der Immunantwort gegenüber *Y. enterocolitica*.

Histopathologische Untersuchung weiterer Zeitpunkte

Die vorliegende Studie befasste sich mit dem Vergleich verschiedener Inzucht-Mausstämmen nach einer oralen Yersinieninfektion. Untersucht wurden zwei Zeitpunkte. Da von anderen Arbeitsgruppen erst nach mehr als 48 Stunden im Bakterienwachstum Stammesunterschiede festgestellt werden konnten, wurde in dieser Arbeit der Zeitpunkt drei Tage p.i. gewählt (HANCOCK et al., 1986). Zu diesem frühen Untersuchungszeitpunkt konnte auf histologischer Ebene die unterschiedliche initiale Immunantwort der Inzucht-Mausstämmen auf die Infektion beobachtet werden. Weiterhin war dieser Untersuchungszeitpunkt notwendig zur Feststellung, ob überhaupt eine Infektion stattgefunden hatte. Die Untersuchung des Dünndarmes neun Tage p.i. diente der Betrachtung der Infektionskinetik. Es konnte eine unterschiedliche Bewältigung der Infektion anhand des Charakters und der Stärke der Immunantwort, aber auch anhand der Koloniezahlen und der Anzahl der betroffenen Gewebebezirke beobachtet werden. Der späte Untersuchungszeitpunkt zeigte bei den verschiedenen Stämmen zwar eine unterschiedlich weit fortgeschrittene jedoch noch nicht abgeschlossene Immunabwehr. Bei allen untersuchten Mausstämmen traten sowohl noch Yersinienkolonien als auch veränderte Gewebebezirke auf. Um zu beurteilen, inwiefern die jeweiligen Inzuchtstämmen in der Lage sind, nach einer längeren Phase die Infektion zu bewältigen, sollte noch eine weitere Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt vorge-

nommen werden. Dieses ist durch die Wahl des auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzten, wenig pathogenen Yersinienstammes möglich. Die Tiere sterben nicht an der Infektion wie in anderen in der Literatur beschriebenen Yersinieninfektionen (AUTENRIETH et al., 1993b; HANCOCK et al., 1986). Langzeitfolgen der Infektion können damit beobachtet werden. Für ein Screening der Mausstämmen wäre z.B. der Zeitpunkt 21 Tage p.i. geeignet. Zum Vergleich sollten die gleichen Parameter wie in der vorliegenden Arbeit betrachtet werden. Es ist zu vermuten, dass die Stammunterschiede in der Empfänglichkeit gegenüber *Y. enterocolitica* zu diesem Zeitpunkt noch deutlicher zu erkennen sein werden. Bei C57BL/6OlaHsd ist davon auszugehen, dass die Infektion nach drei Wochen bewältigt ist. Dagegen sind bei BALB/cOlaHsd eine weiter steigende Koloniezahl und eine weiterhin akute, eitrige evtl. eitrig-histiozytäre Entzündung der infizierten Gewebe zu erwarten. Das Sterben einiger Versuchstiere dieses Stammes an der vorliegenden Infektion ist nicht auszuschließen. Die beiden anderen Stämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd werden vermutlich in der Effektivität ihrer Immunabwehr zwischen den beiden oben genannten Stämmen liegen.

Histopathologische Untersuchung weiterer Organe

Die Yersinieninfektion der Inzuchtmäuse blieb in dieser Studie auf den Darm beschränkt. Die Untersuchungen konzentrierten sich daher auf die Beurteilung der Immunantwort, die im Dünndarm histologisch festgestellt werden konnte. Von weitergehendem Interesse ist jedoch auch die histologische und immunhistochemische Untersuchung anderer Organe und Strukturen wie der IEL (intraepitheliale Lymphozyten), der LPL (lamina propria leukocytes), der MLN und der Milz in Bezug auf ihre immunologische Reaktion. Diese Untersuchungen können nach einer HE-Übersichtsfärbung oder nach einer immunhistochemischen Anfärbung, z.B. für CD3 und B220 erfolgen (siehe auch weiter unten). Diese oben genannten immunologischen Einrichtungen sind neben den PP und den ILF besonders wichtig in der adaptiven Immunität. In den MLN und der Milz, beispielsweise, findet während der Darminfektion die Stimulation und Aktivierung von T-Zellen durch DC und Makrophagen statt, so dass die naiven T-Zellen zu T-Effektorzellen heranreifen (JANEWAY, 2002a; JANEWAY, 2002b; JANEWAY, 2002e).

Durchflusszytometrische Messung

Als weitere Analysemethode zur Beurteilung der Empfänglichkeit der verschiedenen Mausstämmen kann eine durchflusszytometrische Messung der PP aber auch der MLN und Milz durchgeführt werden. Sie dient der Beurteilung, welche Zellen an der Immunabwehr im Verlaufe der Yersinieninfektion in den verschiedenen untersuchten Mausstämmen beteiligt waren. Für die vorliegende Arbeit war zunächst von Interesse, das histologisch nachgewiesene, quantitativ unterschiedliche Vorkommen der Makrophagen und Granulozyten sowie der Plasmazellen nachzuweisen. Weiterhin sollte eine Bestimmung der verschiedenen T-Zell-Typen vorgenommen werden, um eine mögliche CD4⁺- bzw. CD8⁺-T-Zell-Dominanz der verschiedenen Mausstämmen zu ermitteln. CD8⁺-T-Zellen spielen zwar im Vergleich zu den CD4⁺-T-Zellen eine geringere Rolle in der Yersiniose. Sie sind aber für BALB/c zusammen mit den NK-Zellen essentiell für die Immunantwort gegenüber *Y. enterocolitica*. Der Vergleich der CD4⁺- und CD8⁺-T-Zell-Dominanz wie auch das Vorhandensein von Plasmazellen in den lymphatischen Geweben können weitere Informationen über die

unterschiedliche Reaktion der verschiedenen Maustämme auf die Infektion geben. Sowohl in der Geschwindigkeit der Bildung der T-Effektorzellen als auch in der Häufigkeit ihres Auftretens konnten in anderen Arbeiten Stammunterschiede festgestellt werden. Das unterschiedlich schnelle und unterschiedlich häufige Auftreten der T-Zelltypen wird für die abweichende Empfänglichkeit der Inzucht-Mausstämme verantwortlich gemacht. Bislang fehlen Daten diesbezüglich zu den Stämmen C3H/HeNHsd und 129P2/OlaHsd.

Immunhistochemie

Eine weitere Möglichkeit der Quantifizierung und Identifizierung bestimmter Zelltypen in den alterierten Gewebebezirken besteht in einer immunhistochemischen Färbung der nachzuweisenden Strukturen. Von besonderem Interesse sind die unterschiedlichen T-Zelltypen, das Auftreten von Plasmazellen und die DC. Neben den verschiedenen Zelltypen können mit Hilfe von markierten Antikörpern sowohl verschiedene Chemokine und ihre Rezeptoren als auch Integrine und Adhäsionsmoleküle dargestellt werden, die in der Immunantwort gegen die Yersinien und im Zelltrafficking eine Rolle spielen. Als Material ist sowohl Paraffin-eingebettetes als auch tiefgefrorenes Gewebe geeignet. Der Vorteil von Paraffin-eingebettetem Gewebe besteht darin, dass hier Gewebestufen verwendet werden können, die in direkter Nachbarschaft zu den beurteilten, HE-gefärbten Gewebeschnitten liegen. Auf diese Weise können die gleichen Gewebeveränderungen mit unterschiedlichen histologischen Techniken beurteilt werden.

Es kann ebenfalls ein immunhistochemischer Nachweis der Yersinienkolonien mit spezifischen Antikörpern gegen *Y. enterocolitica* erfolgen. Dieser Nachweis bietet die Möglichkeit, auch noch wenige Yersinien im Gewebe nachzuweisen, die in HE-Färbungen evtl. nicht mehr erkennbar sind. In letzteren können die Bakterien nur in größerer Aggregation erkannt werden.

Eine immunhistochemische Reaktion erlaubt weiterhin eine automatische Bildanalyse, die in der Bearbeitung und Beurteilung der Gewebeschnitte Zeit einspart.

Cfu-Bestimmung im aboralen Drittel des Dünndarmes

Um das Bakterienwachstum in den Mausstämmen dieser und anderer Studien miteinander nach der oralen Infektion mit *Y. enterocolitica* vergleichen zu können, sollte im aboralen Drittel des Dünndarmes der vier Inzucht-Mausstämme eine cfu-Bestimmung in den PP durchgeführt werden. Der Hauptinfektionsort für Yersinien konnte im aboralen Dünndarm nachgewiesen werden (CARTER, 1975a). Eine cfu-Bestimmung der Yersinien in den PP zu den Untersuchungszeitpunkten drei und neun Tage p.i. wurde vom HZI in Braunschweig zwar vorgenommen. Bei dem Untersuchungsmaterial für die cfu-Bestimmung handelte es sich aber um die oralen Dünndarmabschnitte. Die Ergebnisse der vier verschiedenen Inzucht-Mausstämme korrelierten größtenteils mit der histologischen Bestimmung der Koloniezahlen in den PP in der vorliegenden Arbeit (Daten hier nicht gezeigt).

Eine cfu-Bestimmung der Yersinien in der Schleimhaut wurde als nicht zweckmäßig angesehen, da diese Lokalisation nicht zu einer vergleichbaren Probenahme geeignet ist. Schleimhaut, die frei von PP und den ILF ist, kann nicht systematisch als Untersuchungsmaterial gewonnen werden. Kleinste lymphatische Einrichtungen, wie die ILF in der Schleim-

haut, sind makroskopisch nicht zu erkennen. Sie geraten bei der Probennahme großer Schleimhautabschnitte entsprechend mit in das Untersuchungsmaterial, obwohl sie lymphatisches Gewebe darstellen und in ihrer Funktion den PP ähneln. Kleine Schleimhautbezirke können ebenfalls nicht ausgewählt werden, da sie nicht repräsentativ für die gesamte Schleimhaut sein können. Die Bakterienkolonien treten sehr unregelmäßig verteilt über die Länge des Darmes auf.

Serumanalyse

Zum Vergleich der Mausstämmen kann eine Serumanalyse Einblicke in die Ursachen der unterschiedlichen Resistenz und Immunität gewähren. In einer Proteomanalyse werden Proteine im Serum bestimmt, die in der Beantwortung einer bakteriellen Infektion eine Rolle spielen. Von besonderem Interesse sind dabei die Akute-Phase-Proteine und Antikörpertiter gegen *Y. enterocolitica*.

Bestimmung der Cytokine und Interleukine

Die Bestimmung der Cytokine und Interleukine in den PP sowie in den MLN und der Milz dient ebenfalls dem Vergleich der Immunreaktion der verschiedenen Mausstämmen und kann zur Reihung der Inzuchtstämmen in Bezug auf ihre Resistenz und Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* verwendet werden. Der unterschiedliche Cytokinpiegel während der Yersinieninfektion wird verantwortlich gemacht für die mehr oder weniger schnelle und effektive Immunität und der damit verbundenen Resistenz (AUTENRIETH et al., 1994; BOHN et al., 1994, HANDLEY et al., 2004). Die beiden wichtigsten Cytokine der Induktionsphase sind das IFN- γ und das TNF- α . Weiterhin sind Interleukine wie IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 und IL-18 von Bedeutung.

Untersuchung des weißen Blutbildes und des Differentialblutbildes

In den infizierten Gewebebezirken konnte bei den unterschiedlichen Mausstämmen eine abweichende Zahl an neutrophilen und eosinophilen Granulozyten beobachtet werden. Das weiße Blutbild und das Differentialblutbild können entsprechend verdeutlichen, ob während der Yersinieninfektion schon im Blut eine unterschiedliche Leukozytenzahl vorliegt oder ob eine unterschiedlich effektive Rekrutierung dieser Zellen in die betroffenen Areale stattfindet. Von weiterem Interesse ist das Vorliegen einer Linksverschiebung. Diese gibt Aufschluss darüber, inwieweit die jungen, weißen Blutzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf geschwemmt werden, um die Infektion zu begrenzen.

Bestimmung der LD₅₀ oder der Überlebenskurven

Mit dem in dieser Studie verwendeten Yersinienstamm ist eine Bestimmung der LD₅₀ oder der Überlebenskurven zum Vergleich der Inzucht-Mausstämmen nicht sinnvoll. Die Yersinien sind so wenig pathogen, dass die Infektion auf den Darm beschränkt blieb und keine systemische Infektion der Tiere erfolgte (unveröffentlichte Daten des HZI, Braunschweig). Die Tiere aller Stämme überlebten die Infektion bei einer relativ hohen Infektionsdosis (eingesetzte Infektionsdosis: 10^7 cfu *Y. enterocolitica* E40, low-virulence strain, Serotyp O:9,

Biotyp 2, isoliert 1995 in Belgien, siehe im Kapitel 2.2.10, Seite 41 und 3.2.2, Seite 72). Zur Bestimmung der LD₅₀ mit dem in dieser Arbeit eingesetzten Yersinienstamm wären deutlich höhere cfu notwendig. Die gleiche Infektionsdosis anderer, pathogenerer Yersinienstämme ist für manche Mausstämme bereits tödlich. Überlebenskurven zum Vergleich der Mausstämme könnten aufgrund des Überlebens aller Mausstämme ebenfalls nicht durchgeführt werden.

4.7 Schlusswort

In der vorliegenden Arbeit konnten auf der Ebene systematischer, histopathologischer Untersuchungen des aboralen Drittels des Dünndarmes sowohl qualitative als auch quantitative Unterschiede der Entzündungszellinfiltration sowie der Defektheilung, der Kolonieverteilungen und der Verläufe der Koloniezahlen bei den untersuchten, in ihrem genetischen Hintergrund verschiedenen Inzucht-Mausstämmen nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen entzündlichen Veränderungen der jeweiligen Inzucht-Mausstämme als Reaktion auf eine orale Infektion mit *Y. enterocolitica* stellen eine Erweiterung zu bisherigen Veröffentlichungen dar. Es wurden weiterhin ergänzende Basisdaten für die Stämme C57BL/6OlaHsd und BALB/cOlaHsd gesammelt sowie neue Daten für die bislang während einer Yersinieninfektion kaum histopathologisch untersuchten Inzucht-Mausstämme C3H/HeNHsd und 129P₂/OlaHsd erfasst.

Mithilfe der neu gewonnenen Erkenntnisse wurde eine differenzierte Reihung der Inzucht-Mausstämme in Bezug auf ihre Resistenz aber erstmals auch hinsichtlich ihrer Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* vorgenommen. Die von anderen Arbeitsgruppen in der Literatur beschriebene Reihenfolge der Resistenz der Mausstämme konnte in der vorliegenden Studie anhand eigener Untersuchungsparameter nicht ohne Weiteres bestätigt werden. BALB/c wurde in anderen Veröffentlichungen als empfänglichster und C57BL/6 als resistenter Mausstamm in Yersinieninfektionen beschrieben. Zu C3H/HeN ist eine intermediäre Resistenz bekannt, und 129 wird in Resistenzvergleichen unterschiedlicher Inzuchtstämme bislang nicht beschrieben. In der vorliegenden Studie wurden die zu Beginn der Infektion zu erfassenden Koloniezahlen im Dünndarmgewebe als Hauptkriterium für die Einstufung der Resistenz verwendet. Die BALB/cOlaHsd- und 129P₂/OlaHsd-Tiere wurden danach als resistenter Mausstämme eingeordnet. Bei C3H/HeNHsd konnten drei Tage p.i. die höchsten Koloniezahlen nachgewiesen werden, wodurch dieser Stamm als empfänglichster Inzuchtstamm der vorliegenden Studie eingestuft wurde. C57BL/6OlaHsd wies entgegen der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen wesentlich höhere Koloniezahlen drei Tage p.i. auf als BALB/cOlaHsd und 129P₂/OlaHsd, jedoch weniger Bakterienkolonien als C3H/HeNHsd. C57BL/6OlaHsd wurde damit als intermediär suszeptibel bewertet. Für die Einstufung der Inzucht-Mausstämme bezüglich der unterschiedlichen Immunität, war die abweichende Fähigkeit der Mäuse, eine „Reifung“ der Immunantwort auszubilden, entscheidend. Die Tiere waren in unterschiedlicher Weise in der Lage, die Yersinieninfektion zu bewältigen. Zu einer erfolgreichen Immunabwehr gehörten der Wechsel von der akuten, entzündlichen Veränderung des Darmgewebes zu einer Organisation des veränderten Gewebes und eine Defektheilung. Weiterhin konnten die Yersinien von den untersuchten Mausstämmen im Verlauf der Infektion in unterschiedlichem Ausmaß reduziert werden. Diese in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Reihung der untersuchten Mausstämme hinsichtlich der Immunität entsprach der oben genannten Einstufung der bereits in der Literatur beschriebenen

Mausstämme in Hinsicht auf ihre Resistenz. C57BL/6OlaHsd war in der Lage, die Infektion am effektivsten zu bewältigen und besaß damit die höchste Immunität. Danach folgte der Stamm C3H/HeNHsd. Dagegen stiegen die Koloniezahlen bei BALB/cOlaHsd sogar an. Eine Reifung der Immunantwort war nicht zu erkennen. Der Stamm BALB/cOlaHsd wurde entsprechend als Inzuchtstamm mit der geringsten Immunität der vorliegenden Studie bewertet. Die 129P₂/OlaHsd-Tiere konnten als intermediär eingeordnet werden in ihrer Fähigkeit der Erregerelimination und Bewältigung der Infektion.

Weitere histologische Untersuchungen sowie andere Analysemethoden sind in der Zukunft notwendig, um Basisdaten für die verschiedenen Inzucht-Mausstämme zu erheben und Ursachen ihrer unterschiedlichen Resistenz und Immunität gegenüber *Y. enterocolitica* identifizieren zu können.