Aus dem Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Untersuchungen zum Einfluß von antibiotischen Leistungsförderern und ionophoren Antikokzidia auf die Inzidenz der *Clostridium perfringens*-Enterotoxämie des Huhnes nach experimenteller Infektion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)

durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von

Torsten Köhler

aus Gera

Leipzig, 2000

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: **Herr Prof. Dr. med. vet. habil. J. Gropp**

Betreuer: **Herr Prof. Dr. med. vet. habil. A. Bergmann**
Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Gutachter: **Herr Prof. Dr. med. vet. habil. A. Bergmann**
Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Herr Prof. Dr. med. vet. habil. M. Kietzmann
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Herr Dr. med. vet. habil. B. Köhler
Staatliches Veterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt
Potsdam

Tag der Verteidigung: 11. Juli 2000

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG I

2. LITERATURÜBERSICHT 2

2.1. *Clostridium perfringens* 2
2.1.1. Taxonomie und Allgemeines 2
2.1.1.1. Merkmale und Eigenschaften 2
2.1.1.2. *Clostridium perfringens* als Enterotoxämieerreger 3
2.1.2. Die Toxine von *Clostridium perfringens* Typ A 3
2.1.2.1. Exotoxine 3
2.1.2.1.1. α-Toxin - das Haupttoxin von *Clostridium perfringens* Typ A 3
2.1.2.1.1.1. Interaktionen mit der Zellmembran und dem Zellstoffwechsel 4
2.1.2.1.1.2. Effekte von α-Toxin auf Zellen und Gewebe 5
2.1.2.1.2. Nebentoxine 7
2.1.2.2. Enterotoxin 7
2.1.2.2.1. Wirkungsweise des Enterotoxins von *Clostridium perfringens* Typ A 8
2.1.2.2.1.1. Auswirkungen auf zellulärer Ebene 9
2.1.2.2.1.2. Gewebliche Alterationen und systemische Auswirkungen 9
2.1.2.2.2. Lebensmittelvergiftung und weitere Erkrankungen beim Menschen 10
2.1.2.2.3. Enterotoxin-assoziierte Erkrankungen beim Tier 11

2.2. Die Intestinalflora des Huhnes 11
2.2.1. Allgemeines 11
2.2.2. Die Regulation der Intestinalflora 12
2.2.3. Mikrobielle Besiedlung und Ernährung beim Huhn 13
2.2.4. Die Zusammensetzung der bakteriellen Intestinalflora beim konventionell gehaltenen Haushuhn 14
2.2.4.1. Qualität und Quantität der mikrobiellen Besiedlung mit topographischem und temporärem Bezug 14
2.2.4.2. Eigenschaften ausgewählter Vertreter der Intestinalflora des Huhnes 16
2.2.4.2.1. *Lactobacillus spp.* 16
2.2.4.2.2. *Enterococcus* und *Streptococcus spp.* 16
2.2.4.2.3. *Clostridium spp.* 16
2.2.4.2.4. *Escherichia coli* 17
2.2.4.2.5. *Gemmiger formicilis* 17
2.2.4.2.6. *Segmented Filamentous Bacteria* 17
2.2.5. Darmflora und -morphologie beim nicht konventionell gehaltenen Huhn 18

2.3. *Clostridium perfringens*-Enterotoxämie des Haushuhnes 18
2.3.1. Nekrotisierende Enteritis 18
2.3.1.1. Geschichte 18
2.3.1.2. Die *Clostridium perfringens*-Typen A und C als Erreger der NE 19
2.3.1.3. Epidemiologie 19
2.3.1.3.1. Einfluß des Tieralters 19
2.3.1.3.2. Kokzidien als prädisponierender Faktor 20
2.3.1.3.3. Einfluß von Stall und Stallklima 21
2.3.1.3.4. Einfluß von Futter und Fütterung 22
2.3.1.3.4.1. *Clostridium perfringens* direkt beeinflussende Futtermittel 22

2.3.1.3.4.2. Futtermittel als Infektionsquelle....23
2.3.1.3.5. Muskelmagenerosionen und andere Erkrankungen....23
2.3.1.4. Klinik....23
2.3.1.5. Pathologisch-anatomische Veränderungen....24
2.3.1.6. Pathologisch-histologische Veränderungen....25
2.3.1.6.1. Pathologisch-histologische Veränderungen am Darm....25
2.3.1.6.2. Pathologisch-histologische Veränderungen an anderen Organen....26
2.3.2. *Clostridium perfringens* Typ A-Enterotoxämie ohne NE....27
2.3.3. Reproduzierbarkeit der *Clostridium perfringens*-Enterotoxämie....27
2.3.3.1. Orale und intraingluviale Applikationsmöglichkeiten....28
2.3.3.2. Intraduodenale Applikationsmöglichkeiten....28
2.3.4. Medikamentelle Bekämpfung....29
2.3.5. Nekrotisierende Enteritiden anderer Vogelspezies....29

2.4. Antimikrobielle Leistungsförderer....30
2.4.1. Definitionen und rechtliche Bestimmungen....30
2.4.2. Allgemeine Betrachtungen zu Leistungsförderern....31
2.4.2.1. Ökonomische Aspekte und erwartbare Effekthöhe....31
2.4.2.2. Ethische Aspekte....32
2.4.2.3. Auswirkungen auf unmittelbare Umweltbelastungen....32
2.4.3. Wirkungsweise von Leistungsförderern bei Monogastriern....33
2.4.3.1. Intestinale Aktivitäten von Leistungsförderern....33
2.4.3.2. Intermediäre Effekte....36
2.4.3.3. Eubiose, Dysbiose, immunologischer Streß und Wachstum....36
2.4.4. Spezielle antibiotische Leistungsförderer....37
2.4.4.1. Avilamycin....37
2.4.4.1.1. Einsatz von Avilamycin beim Geflügel....37
2.4.4.1.2. Einsatz von Avilamycin beim Schwein....38
2.4.4.1.3. Zulassung....38
2.4.4.2. Avoparcin....39
2.4.4.2.1. Avoparcin in der Hühnerhaltung....39
2.4.4.2.1.1. Morphologische Veränderungen beim Einsatz von Avoparcin....39
2.4.4.2.1.2. Der Einfluß von Avoparcin auf *Clostridium perfringens*....40
2.4.4.2.1.3. Der Einfluß von Avoparcin auf Salmonellen und Enterokokken....40
2.4.4.2.2. Avoparcin bei anderen Tierarten....40
2.4.4.2.3. Verbot von Avoparcin....41
2.4.4.3. Virginiamycin....41
2.4.4.3.1. Virginiamycin beim Haushuhn....42
2.4.4.3.2. Virginiamycin bei anderen Nutztierarten....43
2.4.4.3.3. Entzug der Zulassung....44
2.4.4.4. Tylosin....44
2.4.4.4.1. Therapeutischer Einsatz und pharmakologische Eigenschaften von Tylosin beim Haushuhn....45
2.4.4.4.2. Therapeutischer Einsatz von Tylosin bei anderen Haustierspezies....45
2.4.4.4.3. Tylosin als Leistungsförderer....46
2.4.4.4.4. Entzug der Zulassung....46

2.5. Monensin und Narasin als Vertreter der ionophoren Antikokzidia....47
2.5.1. Allgemeines....47
2.5.1.1. Biosynthese....47
2.5.1.2. Antimikrobielle Aktivitäten und veterinärmedizinische Einsatzmöglichkeiten....47
2.5.1.3. Wirkungsweise....48

2.5.1.4. Effekte von Ionophoren auf Entwicklungsstadien von Kokzidien....48
2.5.1.5. Immunitätsentwicklung von Hühnern gegenüber *Eimeria*-Spezies unter dem Einfluß ionophorer Kokzidiostatika....49
2.5.2. Monensin....49
2.5.2.1. Wirkungsweise von Monensin....49
2.5.2.2. Die Beeinflussung intrazellulärer Transportsysteme durch Monensin....50
2.5.2.3. Pharmakokinetik....50
2.5.2.4. Die Anwendung von Monensin in der Geflügelhaltung....51
2.5.2.4.1. Dosierung....51
2.5.2.5. Rückstandsproblematik....51
2.5.3. Narasin....52
2.5.3.1. Eigenschaften von Narasin....52
2.5.3.2. Die Anwendung von Narasin in der Geflügelhaltung....52
2.5.4. Futtermittelrechtliche Grundlagen des Einsatzes von Monensin und Narasin....52
2.5.5. Probleme beim Einsatz ionophorer Carboxylsäure-Polyether....53
2.5.5.1. Vergiftungen....53
2.5.5.1.1. Monensinvergiftung beim Huhn und anderen Nutzgeflügel....53
2.5.5.1.2. Diagnose und Therapie der Monensinintoxikation....54
2.5.5.1.3. Ökonomische Auswirkungen....54
2.5.5.2. Inkompatibilitätsreaktionen mit Polyethern....54
2.5.5.3. Resistenzen gegen Polyether....55
2.5.5.3.1. Stabilität der Resistenzen gegen ionophore Antikokzidia....56
2.5.5.3.2. Kreuzresistenzen innerhalb der Polyether....56
2.5.5.3.3. Kreuzresistenzen zu anderen antikokzidiellen Wirkstoffgruppen....56

3. MATERIAL UND METHODEN 57

3.1. Versuchsaufbau....57

3.2. Tiere und Tierhaltung....58

3.3. Futtermittel und Fütterung....58

3.4. Versuchsablauf....60
3.4.1. Mikrobiologische Untersuchung....60
3.4.1.1. Bakterienstamm....60
3.4.1.2. Inokulationstechnik....60
3.4.1.3. Infektionsplan....61
3.4.1.4. Quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung der Inokulationsflüssigkeit....61
3.4.2. Gewichtskontrolle....61
3.4.3. Postinfektionelle Untersuchungen....63
3.4.3.1. Ermittlung von Morbidität und Mortalität....63
3.4.3.2. Kotuntersuchung....63
3.4.4. Postmortale Untersuchungen....63

3.5. Biostatistik....64
3.5.1. Biostatistische Verfahren....64
3.5.2. Verfahrensbeschreibung zur Ermittlung der Befallsextensität innerhalb der gesamten postinfektionellen Versuchsdauer....64
3.5.3. Verfahren zur Ermittlung der Variabilität der pH-Werte....65

4. ERGEBNISSE 67

4.1. Klinische Symptomatik und Morbidität 67
4.1.1. Klinische Symptomatik 67
4.1.2. Morbiditätsraten und Verlauf der Erkrankung 67
4.1.2.1. Versuch 1 67
4.1.2.2. Versuch 2 67
4.1.2.3. Versuch 3 70
4.1.3. Einfluß der Futtermittelzusatzstoffe auf die Inkubationszeit 71
4.1.4. Maßzahlen für das Auftreten klinisch unauffälliger Tiere 72
4.1.5. Zusammenhang zwischen Befallsextensität und Mastendgewicht 73

4.2. Mortalität und pathologische Befunde 73
4.2.1. Pathologisch-anatomische Befunde 73
4.2.2. Pathologisch-histologische Befunde 73
4.2.3. Mortalität 76
4.2.3.1. Mortalität im Versuch 1 76
4.2.3.2. Mortalität im Versuch 2 76
4.2.3.3. Mortalität im Versuch 3 78

4.3. Körpermasseentwicklung 78
4.3.1. Versuch 1 78
4.3.2. Versuch 2 81
4.3.3. Versuch 3 84

4.4. Quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung 87
4.4.1. *Clostridium perfringens* aus den Sammelkotproben 87
4.4.1.1. Versuch 1 87
4.4.1.2. Versuch 2 88
4.4.1.3. Versuch 3 88
4.4.1.4. Nachweis von *Clostridium perfringens* in den Negativkontrollgruppen 90
4.4.2. *Clostridium perfringens* im Darminhalt von CPE-verendeten Tieren 90
4.4.3. Zusammenhang zwischen Morbidität und *Clostridium perfringens*-Quantität 90
4.4.3.1. Versuch 1 90
4.4.3.2. Versuch 2 91
4.4.3.3. Versuch 3 91
4.4.4. Korrelationen zu anderen Versuchsergebnissen 91

4.5. pH-Werte 92

4.6. Trockensubstanzgehalte der Kotproben 92

4.7. Vergleichende Betrachtungen unter den Ergebnissen aller drei Versuche 93

4.8. Empfindlichkeitstestung 94

4.9. Ergebnis der Salmonellenuntersuchungen 94

5. DISKUSSION 96

5.1. Allgemeines 96

5.2. Zur Morbiditätsrate 97

5.3. Zur Mortalitätsrate 99

5.4. Zur Körpermasseentwicklung 100
5.4.1. Leistungsförderer 101
5.4.2. Antikokzidia sowie deren Kombinationen mit Avilamycin 102
5.4.3. Versuchsgruppen ohne antibiotische Futtermittelzusatzstoffe und Einfluß der Tylosinbehandlung 103

5.5. Zur Empfindlichkeitsprüfung 104

5.6. Zur quantitativen *Clostridium perfringens*-Bestimmung 105
5.6.1. Erregerkonzentrationen und Populationsdynamik in den Gruppen 105
5.6.2. Keimkonzentration in Beziehung zu Morbidität und Mortalität 107
5.6.3. Quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung und Körpermasse 108
5.6.4. Weitere Beziehungen zur Erregerkonzentration 108
5.6.5. Einflußfaktoren auf die quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung 108

5.7. Zu den pH-Werten 109

5.8. Zu den Trockensubstanzen 110

5.9. Zum Einfluß des Inokulationsmodus 111

5.10. Zur Beziehung von Leistungsförderern mit der Problematik der bakteriellen Antibiotikaresistenz 112
5.10.1. Antibiotikaresistenz allgemein 112
5.10.2. Grundlagen und Mechanismen bakterieller Antibiotikaresistenzen 113
5.10.3. Keimspezies mit nachgewiesener Resistenzproblematik 114
5.10.3.1. Resistenzentwicklung bei Clostridien, speziell bei *Cl. perfringens* 115
5.10.3.2. Weitere nachgewiesene bakterielle Resistenzen beim Huhn 116
5.10.4. Resistenzproblematik spezieller Leistungsförderer 116
5.10.4.1. Zu Avilamycin 116
5.10.4.2. Zu Avoparcin 117
5.10.4.2.1. Resistenzphänotypen 117
5.10.4.2.2. Humanmedizinisch-klinische Bedeutung 118
5.10.4.2.3. Die Entwicklung glycopeptidresistenter Enterokokken und Avoparcin 118
5.10.4.3. Zu Tylosin und Virginiamycin S 120
5.10.4.4. Zu Virginiamycin M 121
5.10.5. Zu Argumenten für den Einsatz antibiotischer Leistungsförderer 122
5.10.5.1. Der Anteil von Leistungsförderern an der Resistenzentstehung und deren klinische Auswirkungen in der Humanmedizin 122
5.10.5.2. Auswirkungen auf die Gesundheit von Tier und Konsument 123
5.10.5.3. Ökonomische Auswirkungen 124
5.10.5.4. Negative Auswirkungen des Verbots von Leistungsförderern in Schweden 125
5.10.5.5. Qualitätsbegriff und Nomenklatur 125

5.10.6. Zu Problemen aus dem Einsatz antibiotischer Leistungsförderer 126
5.10.6.1. Maßnahmen und Forderungen zur Eindämmung bakterieller Resistenzen 127

5.11. Zu Alternativen zum antibiotischen Leistungsfördereinsatz 129
5.11.1. Modernisierte und optimierte Tierhaltung 129
5.11.2. Probiotik und kompetitive Exklusion 130
5.11.3. Enzyme 131
5.11.4. Weitere vorhandene oder zukünftige Substanzgruppen 132

5.12. Zu weiteren Strategien gegen *Clostridium perfringens* in der Geflügelhaltung 132

5.13. Zur Hühnerkokzidiose und ionophoren Antikokzidia 133

5.14. Zusammenfassung der Diskussion und Praxisbezüge 134

6. ZUSAMMENFASSUNG 138

6.1. Summary 140

Tabellenverzeihnis

Tab. 1: Zusammensetzung und Gesamtkeimzahl der autochtonen enteralen Flora pro Gramm Darminhalt von *Gallus domesticus* ab der 5. Lebenswoche (nach GERLACH, 1994) **15**

Tab. 2: Gemeinsamer Effekte antibakterieller Leistungsvermittler (nach ROSEN, 1995) **35**

Tab. 3: Einteilung der 275 Tiere eines Versuchs mit Konzentrationen der gruppenspezifischen Futtermittelzusatzstoffe bzw. Tylan **57**

Tab. 4: Anzahl der Einzeltierwägungen zur Erfassung der Körpermasseentwicklung und Anzahl der Kotproben bzw. der Ergebnissen der Kotproben aus allen drei Versuchen **63**

Tab. 5: Inkubationszeit und Zeitspanne vom ersten Auftreten klinischer Krankheitserscheinungen bis zur 100%igen Morbidität aus allen infizierten Gruppen aller Versuche **72**

Tab. 6: Anteil klinisch unauffälliger Hühner *p.i.* in % aller Tiere je Gruppe **72**

Tab. 7: Variationskoeffizienten der pH-Werte aller drei Versuche **92**

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Versuchsablauf **59**

Abb. 2: Halbschematische Darstellung der intraduodenalen Applikation von Flüssigkeiten bei Broilerküken nach ARNOLD und VISSIENNON (1990) **61**

Abb. 3: Grampositive, plumpe Stäbchen von *Cl. perfringens* Typ A-Stamm ATCC 3624 (Gram-Färbung, Ölimmersion, 1000x) **62**

Abb. 4: Schwarze Koloniefärbung vom *Cl. perfringens* (ATCC 3624) auf Tryptose-Sulfit-Cycloserin-Agar (TSC-Agar) nach dreitägiger anaerober Bebrütung bei 37 °C **62**

Abb. 5: Durch den dünnflüssigen und im Strahl abgesetzten Kot kam es zur Verschmutzung des Gefieders aller Hühner (Gruppe POS+TYL, Versuch 3)..... **66**

Abb. 6: Wachstumsrückstand und Anzeichen klinischer Erkrankung bei einem intraduodenal mit *Cl. perfringens* (ATCC 3624) infizierten Tier (links), zum Vergleich ein Tier aus der Negativkontrollgruppe (rechts)..... **66**

Abb. 7: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS im Versuch 1 ..... **68**

Abb. 8: Morbidität und Mortalität der Gruppe AVI im Versuch 1 ..... **68**

Abb. 9: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS im Versuch 2 ..... **69**

Abb. 10: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS+TYL im Versuch 2 ..... **69**

Abb. 11: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS+TYL im Versuch 3 ..... **70**

Abb. 12: Morbidität und Mortalität der Gruppe AVI im Versuch 3. ..... **71**

Abb. 13: Postmortale Befunde nach Eröffnung der Bauchhöhle und erfolgter experimenteller intraduodenaler *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624) -Infektion **74**

Abb. 14: Kapilläre Hyperämie und zellige Infiltration der Darmzotten nach *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624) -Enterotoxämie (HE-Färbung, 400x)..... **75**

Abb. 15 Ansammlung von Erythrozyten in den Zentralvenen und Sinusoiden der Leber nach experimenteller intraduodenaler *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624) -Infektion (HE-Färbung, 400x) **75**

Abb. 16: Mortalität im Versuch 1 (prozentual und absolut) **76**

Abb. 17: Mortalität im Versuch 2 (prozentual und absolut) **77**

Abb. 18: Mortalität im Versuch 3 (prozentual und absolut) **77**

Abb. 19: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS im Versuch 3 ..... **78**

Abb.: 20: Versuch 1: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* **79**

Abb. 21: Versuch 1: Durchschnittsgewichte und Standardabweichungen aller Gruppen am 41. Lebenstag bzw. Tag 23 *p.i.* (Versuchsende) **80**

Abb. 22: Versuch 1: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* **80**

Abb. 23: Versuch 2: Durchschnittsgewichte (fett) und Standardabweichungen aller Gruppen am 23. Lebenstag **81**

Abb. 24: Versuch 2: Durchschnittsgewichte und Standardabweichungen aller Gruppen am 45. Lebenstag (Tag 17. *p.i.*) **82**

Abb. 25: Versuch 2: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu POS in der Zeit auftretenden signifikanter Unterschiede der Gruppendurchschnittsgewichte vom 9. bis 45. Lebenstag **83**

Abb. 26: Versuch 2: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu POS in der Zeit auftretenden signifikanter Unterschiede der Gruppendurchschnittsgewichte vom 9. bis 45. Lebenstag **83**

Abb. 27: Versuch 3: Durchschnittsgewichte und Standardabweichungen aller Gruppen am 12. Lebenstag **84**

Abb. 28: Versuch 3: Durchschnittsgewichte und Standardabweichungen aller Gruppen am 22. Lebenstag **85**

Abb. 29: Versuch 3: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* **85**

Abb. 30: Versuch 3: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* **86**

Abb. 31: Logarithmische Darstellung der Dynamik der *Cl. perfringens*-Population der Gruppen POS+TYL und VIR im Versuch 3 ..... **89**

Abb. 32: Signifikant voneinander abweichende Trockensubstanzgehalte von Kotproben zwischen den Gruppen MON und AVI+MON im Versuch 2 ..... **93**

Abb. 33: In-vitro-Suszeptibilitätstest von *Cl. perfringens* (ATCC 3624) gegenüber den eingesetzten Futtermittelzusatzstoffen **95**

Abkürzungsverzeichnis

a.i.	*ante infectionem*
ATP	Adenosintriphosphat
AVI	Avilamycin-Gruppe
AVI+MON	Gruppe mit der Kombination von Avilamycin und Monensin
AVI+NAR	Gruppe mit der Kombination von Avilamycin und Narasin
AVO	Avoparcin-Gruppe
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Cl.	*Clostridium*
CPE	*Clostridium perfringens*-Enterotoxämie
DNA	Desoxyribonucleinsäure
E.	*Eimeria*
E. coli	*Escherichia coli*
EKG	Elektrokardiogramm
Ent.	*Enterococcus*
F.	*Fusobacterium*
i.m.	intramuskulär
KBE	koloniebildende Einheit
KM	Körpermasse
L.	*Lactobacillus*
LD_{50}	*Dosis letalis media*
M.	*Mycoplasma*
MIC	minimale inhibitorische Konzentration
MLS_b	Makrolid-Lincosamin-Streptogramin B
MON	Monensin-Gruppe
Mrd.	Milliarde
MRSA	methicillinresistente *Staphylococcus aureus*
NAR	Narasin-Gruppe
NAR+TYL	Narasin-Gruppe mit metaphylaktischer Gabe von Tylosin nach Verenden des ersten Tieres
NE	Nekrotisierende Enterritis
NEG	nichtinfizierte Kontrollgruppe
NH_3	Ammoniak
NPN	Nicht-Protein-Stickstoff
p.i.	*post infectionem*
PL-C	Phospholipase C
p.o.	*per os* - durch den Mund
POS	infizierte und nicht medikamentierte Kontrollgruppe
POS+TYL	infizierte Gruppe ohne Futtermittelzusatzstoff mit metaphylaktischer Gabe von Tylosin nach Verenden des ersten Tieres
RNA	Ribonucleinsäure
S.	*Salmonella*
s.c.	subkutan
SCAN	Scientific Committee for Animal Nutrition
SSC	Scientific Steering Committee
St.	*Streptococcus*
Staph.	*Staphylococcus*
tRNA	Transfer-Ribonucleinsäure
VIR	Virginiamycin-Gruppe
VRE	vancomycinresistente Enterokokken

1. Einleitung

Durch Infektionskrankheiten der Nutztiere wurden und werden enorme ökonomische Verluste verursacht, wobei, neben dem Tod betroffener Tiere, gerade auch indirekte Einbußen in der Massentierhaltung eine bedeutende Rolle spielen. Diese werden maßgeblich durch Leistungsdepressionen bzw. Minderzuwachsraten verursacht.
Unter einer Infektion kommt es, neben generell gestörtem Allgemeinbefinden und verminderter Futteraufnahme, auch zum Abbau von Muskelproteinen, welches im Rahmen der Bereitstellung glukoplastischer Aminosäuren zur Energiegewinnung beiträgt. Die für die Infektionsabwehr durchaus sinnvolle Versetzung des Körpers in einen hypermetabolen Status führt dann über den Verlust von Körpermasse und Energiereserven zu verzögerter Gewichtsentwicklung. Die mögliche volle Leistungsfähigkeit nach überstandener Erkrankung ist nicht in der Lage, diese Einbußen komplett auszugleichen (BEISEL, 1987), welches insbesondere für die kurzen Zeitspannen in der Geflügelmast gilt. Im Verbund mit einer erzeugerunfreundlichen Preisentwicklung (HARLAND, 1999) besitzen hier infektionsbedingte Wachstumsdepressionen existentielle Dimensionen für die Tierhalter und werden wirkungsvolle Schutzmaßnahmen zur tiergesundheitlichen und wirtschaftlichen Notwendigkeit.
Die Geflügelwirtschaft vollzog eine Entwicklung zu einem sehr leistungsbezogenen und intensiven Zweig der Tierproduktion mit hohem Technisierungsgrad, großen Tierzahlen in den Herden und einem hohen genetischen Leistungspotential, welches häufig eine erhöhte Krankheitsdisposition bei mangelnder Resistenz zeigte (WALLIS, 1996). Auch erfolgte seit etwa 1960 über geeignete therapeutische bzw. prophylaktische Maßnahmen eine Verdrängung monokausaler Infektionskrankheiten mit ihren klassischen Tierseuchenzügen in der Geflügelhaltung. Die Oberhand gewannen multikausale oder polyfaktorielle Erkrankungen komplexer Ätiologie, vor allem Faktorenerkrankungen und Mischinfektionen (MONREAL und PAUL, 1989).
Eine Folge dieser Entwicklungen war das Auftreten der vordem für Hühner unbekannten *Clostridium (Cl.) perfringens*-Enterotoxämie (CPE), von PARISH (1961a) erstmalig als *necrotic enteritis of fowl* beschrieben. Insbesondere industrielle Futtermischungen und die Intensivierung der Haltung begünstigten diese Erkrankung, welche in den sechziger-siebziger Jahren enzootisch in den Geflügelbeständen auftrat und eine Ursache für erhebliche Verluste in der Hühnermast und auch in Zuchtbetrieben bzw. der Legehennenhaltung darstellte (KÖHLER et al., 1977). Allerdings wurde durch den Einsatz antibiotischer Leistungsförderer und Antikokzidia mit antibakterieller Wirksamkeit, aber auch durch eine verbesserte Fütterungs- und Haltungshygiene, seit den achtziger Jahren ein Rückgang der nekrotisierenden Enteritis (NE) beobachtet (KÖHLER, 1992; WATKINS et al., 1996).
VISSIENNON (1990) sowie ARNOLD und VISSIENNON (1990) entwickelten ein Verfahren zur intraduodenalen Inokulation von Flüssigkeiten beim Hühnchen, wodurch die CPE sicher reproduziert werden konnte.
Hierauf aufbauend, bestanden die Ziele dieser Arbeit in Untersuchungen zum Einfluß von Leistungsförderern und Antikokzidia auf den klinischen Verlauf der experimentell erzeugten CPE, die hierdurch hervorgerufenen Morbiditäts- und Mortalitätsraten sowie die Körpermasseentwicklung nach erfolgter *Cl. perfringens*-Infektion. Aufgrund der aktuellen Situation um die Zulassung antimikrobieller Leistungsförderer waren insbesondere die Auswirkungen der noch Verwendung findenden Wirkstoffe bzw. die Frage nach den Effekten der alleinigen Antikokzidiaanwendung von Bedeutung.
Weiterhin wurden die Dynamik von *Cl. perfringens* in den Exkrementen bzw. das quantitative Vorkommen des Erregers im Darminhalt verendeter Tiere analysiert. Es erfolgten Bestimmungen zu den pH-Werten und Trockensubstanzgehalten der Fäzes sowie Untersuchungen zur In-vitro-Suszeptibilität des eingesetzten *Cl. perfringens*-Stammes gegenüber den verwendeten antimikrobiellen Substanzen.

2. Literaturübersicht

2.1. *Clostridium perfringens*

2.1.1. Taxonomie und Allgemeines

Die Gattung *Clostridium* gehört gemeinsam mit der Gattung *Bacillus* zur Familie *Bacillaceae*. Durch die Bildung von Sporen als Dauerformen können sich diese Keime wirkungsvoll gegenüber ungünstigen chemischen und thermischen Einflüssen sowie gegen Trockenheit schützen, welches über die erhöhte Tenazität in der Umwelt besondere epidemiologische Bedingungen schafft. Im Gegensatz zu den Bazillen sind Clostridien strikte Anaerobier. Sie sind phylogenetisch sehr alte Bakterien, welche sich noch vor der Entwicklung der Sauerstoffatmosphäre entwickelten. Als Ausdruck hierfür fehlen ihnen Cytochrome, Cytochromoxidasen und Peroxidasen. Der Genusname entstammt dem Vergleich mit einer Spindel (*closter* [griech.] = Spindel), da bei einigen Vertretern die vegetativen Zellen von den Sporen aufgetrieben werden (WILDFÜHR, 1977; SELBITZ, 1982). Zu den Clostridieninfektionen von *Gallus domesticus* gehören neben Botulismus folgende drei Erkrankungen mit ihren bakteriellen Erregern (BICKFORD, 1971; KÖHLER, 1992):

1. Nekrotisierende Enteritis (*Cl. perfringens*),
2. Ulcerative Enteritis (*Cl. colinum*) und
3. Gasödeminfektionen (*Cl. septicum*, *Cl. perfringens* Typ A*, Cl. novyi, Cl. sordellii*).

2.1.1.1. Merkmale und Eigenschaften

Cl. perfringens ist ein grampositives, sporenbildendes und unbewegliches Stäbchen mit stumpfen Enden und 0,6 bis 2,4 µm Breite bzw. 1,3 bis 19,0 µm Länge. Es handelt sich hierbei um das am weitesten verbreitete pathogene Bakterium. Kein anderer anaerober Erreger produziert solch eine Vielfalt von Infektionen in einer Vielzahl von möglichen Wirten und, mit Ausnahme der Beweglichkeit, auch die meisten Virulenzfaktoren (SMITH, 1979; HATHEWAY, 1990). Es ist als ubiquitär vorkommender Bodenbewohner, hier in einer Konzentration von ca. 10^4 Keimen pro Gramm, maßgeblich am Abbau von organischem Material beteiligt, wobei der Grad der Kontamination vom Kontakt des Bodenmaterials mit Mensch und Tier abhängt. Der Erreger wird ebenso aus Staub, dem Intestinaltrakt von Mensch und Tier, Rohfleisch und anderen Lebensmitteln sowie Wasser- und Abwasserproben regelmäßig isoliert (KÖHLER, 1973; NARAYAN, 1982; OKA et al., 1989a; HAAGSMA, 1991).
Für ein optimales Wachstum benötiget *Cl. perfringens* die Abwesenheit von O_2 mit einem zwei- bis zehnprozentigen CO_2-Gehalt. Durch 20 % Galle, pH-Werte von 5,5 bis 8,0 und 2 % NaCl wird die Vermehrung der Keime nicht unterbunden, stark hingegen bei 6 % NaCl. Hyperbarischer Sauerstoff, 100 % bei 3 bar, wirkt bakterizid. Weitere toxische Substanzen sind Peroxide, Hydroxid-Radikale und Kohlenmonoxid; wohingegen Peroxidasen, Aldehyd-Radikale, C-C-Lyasen und andere Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels Schutzmechanismen bilden. Durch fermentierbare Kohlenhydrate erfolgt ein Wachstumsstimulus. Alle Stämme von *Cl. perfringens* setzen Glukose, Lactose, Saccharose und Maltose unter der Bildung von Gas und Säuren um, wie z.B. Schwefelwasserstoff, Acetat, Butyrat, Lactat, Propionat und Formiat. In Milch wird eine „stürmische Fermentation“ über den Abbau von Lactose mit Gasproduktion und Gerinnung beobachtet. Meist wird Gelatine verflüssigt und Nitrat zu Nitrit reduziert. Im Kolon kann eine Umwandlung von Steroiden zu karzinogenen Verbindungen erfolgen (KATSARAS und HARDWIGK, 1976; CATO et al., 1986; HATHEWAY, 1990; KÖHLER, 1992; HOFSHAGEN und STENWIG, 1992). *Cl. perfringens* bildet mehr als 20 Partialtoxine (STERNE und WARRACK, 1964). Durch seine kurze Generationszeit, die Angaben schwanken von 8,5 bis 32 Minuten (PARK und MIKOLAJCIK, 1979), zeigt *Cl. perfringens* ein rasches Wachstum und überwuchert auf geeigneten Kulturmedi-

en die Konkurrenzflora, wobei eine gute Vermehrung im Temperaturbereich von 30 °C bis 45 °C gegeben ist.

2.1.1.2. *Clostridium perfringens* als Enterotoxämieerreger

Wird das physiologische Gleichgewicht der Darmflora gestört, kann es über eine Vermehrung von *Cl. perfringens* im Darmkanal und Toxinakkumulation zur Enterotoxämie kommen. Hier wiederum wurde in Erkrankungen mit und ohne ansteckendem Charakter unterschieden (SELBITZ, 1982). Zur ersten Gruppe zählen Lämmerruhr und NE der Saugferkel, hervorgerufen durch β-Toxin, das Haupttoxin der Toxovare B und C. Nichtansteckende, sporadisch bis enzootisch auftretende Enterotoxämien hingegen treten, insbesondere durch *Cl. perfringens* Typ A verursacht, hauptsächlich bei jungen Wiederkäuern auf. Weitere Erkrankungen hierzu sind das enterohämorrhagische Syndrom älterer Schweine bzw. die NE des Huhnes. Aus dem von KÖHLER (1973) ausgewerteten Sektionsmaterial geht folgende Häufigkeit des Auftretens der *Cl. perfringens*-Enterotoxämie in abnehmender Reihe hervor: kleine Wiederkäuer, große Wiederkäuer, Pferde, Allesfresser (Schwein, Huhn), Kaninchen, Nutria, Nerz, Hund und Katze. Neben den Enterotoxämien bzw. nekrotisierenden Enteritiden können *Cl. perfringens* noch zwei weitere Erkrankungskomplexe zugeordnet werden: Gasödeminfektionen (der Erreger des Gasbrandes des Menschen) sowie nekrotisierende Mastitiden bei Rind und Schaf.

2.1.2. Die Toxine von *Clostridium perfringens* Typ A

2.1.2.1. Exotoxine

Cl. perfringens bildet eine Vielzahl von Virulenzfaktoren. Im Gegensatz zu anderen Bakteriengenera hat sich hier die Bezeichnung Toxin für auch enzymatisch wirkende Stoffe durchgesetzt. Die als Exotoxine abgegebenen Verbindungen werden in Major- und Minortoxine unterschieden, wobei erstere der Typisierung in Toxovare dienten. So unterteilten STERNE und WARRACK (1964) die Typen A bis E, welche sich durch die Bildung eines oder mehrerer Haupttoxine auszeichneten.
Die Exotoxine, zu einem großen Teil die Virulenzfaktoren des Erregers darstellend, sind Abbauprodukte der Keime während der logarithmischen Wachstumsphase. Das Alphatoxin fungiert z.B. als ein Enzym, welches zelluläre Bestandteile angreift und somit innerhalb der Nahrungsassimilation der Bereitstellung von Phosphaten zu dienen scheint (BÖHNEL, 1988; TITBALL, 1993). Nach BERGAN (1984) richtet sich die Wirkung der Clostridientoxine prinzipiell auf das Herstellen eines anaeroben Mikroklimas im Infektionsbereich.
Die Toxinbildung hängt in hohem Maße vom Zusammenspiel der benötigten exogenen physikochemischen Voraussetzungen, insbesondere vom Substratgehalt im Nährmedium, verknüpft mit stammesspezifischen Eigenschaften, ab (Al-KHATIB, 1968a; ODENDAAL, 1987; BÖHNEL, 1988).

2.1.2.1.1. α-Toxin - das Haupttoxin von *Clostridium perfringens* Typ A

Dieses Toxin stellt das einzige Majortoxin des Typs A von *Cl. perfringens* dar, es wird aber auch von allen anderen Typen gebildet. Die anderen Haupttoxine β, ε und ι kommen nicht vor. Das Alphatoxin ist nach der Art der enzymatischen Wirkung eine Phospholipase C (PL-C), welche bei vielen grampositiven und auch einigen gramnegativen Bakterien isoliert werden kann. Hauptcharakteristika des α-Toxins von *Cl. perfringens* sind: die Hydrolyse verschiedener Phospholipide, letale, hämolytische und nekrotisierende Eigenschaften. Auswirkungen sind u.a. Hämolyse, Steigerung der Gefäßpermeabilität, Dermonekrosen und Plättchenaggregation. Der Wirkungsort ist die Zellmembran. Insbesondere Erythrozyten und anderen Blutzellen, aber auch Endothelien und Muskelzellen, sind betroffen. Nach klinischer Sicht stellen somit das kardiovaskuläre System sowie die glatte und quergestreifte Muskulatur die Hauptangriffspunkte dar.

Daneben kommt es auch an Leber und Nieren zu ultrastrukturellen Veränderungen, welches auf ein hepato- und nephrotoxisches Potential schließen ließ (STERNE und WARRACK, 1964; Al-KHATIB, 1968a; SMITH, 1979; MCDONEL, 1980; BERGAN, 1984; BÖHNEL, 1988; HATHEWAY, 1990; TITBALL, 1993; VISSIENNON et al., 1996).
SATO und MURATA (1973) faßten die Bedeutung von Zinkionen zusammen. Unabhängig, ob in einem zinkhaltigen oder -defizienten Nährmedium vermehrt, produzierten die Clostridien ein inaktives und instabiles Protein. Bei Kontakt zu Zn^{2+} erlangte es volle Toxizität und Stabilität. BABA et al. (1992) erreichten bei gleichzeitiger Infektion von Hühnern mit *Eimeria (E.) brunetti* und *Cl. perfringens* und Zinksupplementation 20 % mehr NE-Fälle, welches die essentielle Bedeutung dieses Elements für die Bildung des Zink-Metalloenzyms Alphatoxin *in vivo* verdeutlichte. Bei der Substitution von Zink durch Co^{2+} oder Mn^{2+} kam es ebenfalls zu einer hohen Toxinaktivität, die biologischen Merkmale aber, wie Thermostabilität und Substratspezifität, änderten sich (MOSKOWITZ et al., 1956; SATO et al. 1989). Laut MOREAU et al. (1988) sind Ca^{2+}-Ionen essentiell für die Bindung des Proteins an das Phospholipid-Substrat. Auch nach TITBALL und RUBIDGE (1990) benötigte die PL-C von *Cl. perfringens* für die katalytische Hydrolyse unbedingt Zinkionen. Für deren Koordination wiederum war zinkbindendes Histidin im Toxinmolekül zwingend erforderlich. Die Zinkionen, aber auch Ca^{2+}-Ionen und Proteose-Peptone, verliehen dem Toxin eine relative Thermostabilität, welche durch Trypsin absank. Die Lezithinasewirkung wurde durch O_2, N_2, Fluoride, Citrate und Phosphate eingeschränkt (Al-KHATIB, 1968d; BABA-JIMOPOLUS, 1978).
Neben der Erfordernis divalenter Zinkionen fanden MURATA et al. (1965), daß die Substratanforderungen für optimales Wachstum und maximale Toxinproduktion beträchtlich differierten, wobei letzteres weitaus empfindlicher auf den Entzug verschiedenster Nährmedienkomponenten reagierte. Praktisch erreichten z.B. AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT (1977b,c) durch den Zusatz von Peptonen und Stärke zur Bouillon einen merklichen Anstieg der Konzentration von α- und θ-Toxin.
Die Inkubationstemperatur hatte großen Einfluß auf die Produktion von Alphatoxin. Das Maximum lag bei 35°C im Übergang zur stationären Phase. Bei Inkubationszeitverlängerung darüber hinaus kam es zu einem Abfallen der Toxinkonzentration, welches eine Korrelation zwischen logarithmischen Wachstum der Kultur und Toxinsynthese aufzeigte (MÖLLBY et al., 1976; PARK und MIKOLAJCIK, 1979; BABA et al., 1992). SAINT-JOANIS et al. (1989) beobachteten jedoch auch zunehmende Toxinkonzentrationen nach Erreichen der stationären Phase. Die Regulation der Alphatoxinsynthese war unabhängig vom extrazellulären Phosphatspiegel (TITBALL, 1993).

2.1.2.1.1.1. Interaktionen mit der Zellmembran und dem Zellstoffwechsel

Die biologischen Wirkungen des α-Toxins erklärten sich aus der Fähigkeit, Phospholipide zu hydrolysieren. Da diese Verbindungen als Phospholipid-Doppelschicht zu einem hohen Anteil in biologischen Membranen vorkommen, führt ihre Zerstörung zu weitreichenden Beeinflussungen. Spezifische Substrate für dieses Toxin sind: Phosphatidylcholin, Sphingomyelin und Phosphatidylserin (TAKAHASHI et al., 1981; KRUG und KENT, 1984; TITBALL, 1993). Nach PHILIPSON et al. (1983) blieben Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol intakt, während zusätzlich noch Phosphatidylethanolamin gespalten wurde. Phosphatidylinositol wird nicht hydrolysiert (SAKURAI et al., 1993). SAINT-JOANIS et al. (1989) gelang mittels der Übertragung des *plc*-Gens, verantwortlich für die Kodierung der PL-C, auf *Escherichia coli (E. coli)* der Nachweis, daß das Toxin sowohl als Lezithinase als auch als Sphingomyelase in Erscheinung tritt, welches das enorme zytotoxische Potential dieses Proteins untermauerte. Aber nicht alle biologischen Wirkungen konnte man über die reine Spaltung der Membranphospholipide erklären.
Nachdem durch SATO et al. (1989) und SABBAN et al. (1972) belegt wurde, daß die PL-C-Aktivität des Alphatoxins von *Cl. perfringens* nicht identisch der letalen Aktivität ist und Hämolyse auch ohne Hydrolyse der äußeren Erythrozytenmembran erfolgen kann, untersuchten SAKURAI et al. (1993, 1994) die Auswirkungen des Toxins auf Kaninchenerythrozyten. Über einen biphasi-

gen Anstieg von Phosphatidsäure konnte die Aktivierung von zellulärer, phosphatidylinosit-4,5-bisphosphatspezifischer PL-C und Phospholipase D nachgewiesen werden. Die Auswirkungen der zellulären PL-C zeigten sich in der Spaltung von Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat in Inosit-1,4,5-triphosphat und 1,2-Diazylglyzerin, welches über eine zelluläre 1,2-Diazylglyzerinkinase zu Phosphatidsäure umgewandelt wurde. Der spätere Anstieg dieser Verbindung war auf die direkte Phospholipidhydrolyse durch endogene Phospholipase D zurückzuführen. Die Aktivierung der zellulären PL-C wurde mittels Rezeptor und G-Protein vermittelt.
Über die beiden Metabolite von Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat, welche in zellulären Regulationsmechanismen die Funktion eines *second messenger* übernehmen, greift das Alphatoxin in den Zellstoffwechsel ein. Somit können Effekte von Hormonen und Neurotransmittern nachgeahmt werden, welche über den selben Mechanismus ihre Wirkung entfalten. Beispiele hierfür sind epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), Wachstumsfaktor der Blutplättchen (PDGF), Vasopressin und Interleukine.
Diazylglyzerin aktiviert eine wandständige Proteinkinase C, welche wiederum über die Phosphorylierung von Proteinen zelluläre Prozesse moduliert. Nach TITBALL (1993) wurde über dieses Enzym zelluläre PL-C aktiviert, es entstand eine positive Rückkopplung auf die Phospholipidspaltung. SAKURAI et al. (1994) allerdings stellten das Gegenteil fest, eine Aktivitätssteigerung der Proteinkinase C inhibierte die Wirkung von zellulärer, Phosphatidylinositbisphosphatspezifischer PL-C und regulierte die Aktivität dieses Enzyms über einen negativen *feed back*. JONES und MURRAY (1986) beobachteten einen partiellen Aktivitätsverlust der Proteinkinase C nach halbstündigem Einwirken von Alphatoxin, hervorgerufen durch den wahrscheinlichen Verlust der Bindungskapazitäten der Plasmamembran für dieses Enzym. Alterationen mikrosomaler Membranphospholipide beeinflußten auch die Aktivitäten von Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels (SAWAKI et al., 1983).
Ebenfalls kann aus Diazylglyzerin mittels Lipase Arachidonsäure abgespalten werden, welche einerseits die Exozytose von Sekretgranula stimuliert, andererseits die Ausgangssubstanz der Eicosanoide darstellt (FUJII und SAKURAI, 1989; GUSTAFSON und TAGESSON, 1990; SCHIESS et al., 1992). So führten Leukotrine zu gesteigerter Gefäßpermeabilität (SUGAHARA et al., 1977). Durch Prostaglandine kam es z.B. über Aktivierung von Chloridionenkanälen zur Sekretion in den Rattendickdarm (DIENER et al., 1991). Gebildetes Thromboxan A_2 war ein wichtiger Entzündungsmediator, Plättchenaggregation initiierend (SUGAHARA et al., 1976) und vasokonstriktorisch wirkend.
Inosit-1,4,5-triphosphat gelangt aufgrund seiner Wasserlöslichkeit ins Zytosol und vermittelt die Freisetzung von Ca^{2+}-Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum bzw. deren Einstrom in die Zelle. Diese Ionen beeinflussen als *third messenger* eine Vielzahl von Ca^{2+}- abhängigen Prozessen (KARLSON, 1988).

2.1.2.1.1.2. Effekte von α-Toxin auf Zellen und Gewebe

Die roten Blutkörperchen der einzelnen Tierarten reagierten *in vitro* unterschiedlich auf eine Behandlung mit den Hämolysinen von *Cl. perfringens*. Die Erythrozyten von Pferd, Ziege und Kaninchen waren relativ stabil, wohingegen bei Rind, Schwein, Hund, Huhn und Meerschwein eine hohe Empfindlichkeit vorlag. Oft konnte α- und β-Hämolyse beobachtet werden. Direkt an die Bakterienkolonie angrenzend ist eine klare Zone vollständiger Hämolyse zu beobachten, zurückzuführen auf die Aktivitäten des θ-Toxins. Anschließend zeigt sich ein Ring inkompletter Hämolyse durch das α-Toxin (Al-KHATIB, 1968c; SCHULZE und NAKAMURA, 1969; KATSARAS und HARDWIGK, 1976; HATHEWAY, 1990). Nach SMITH (1979) erfaßte die zerstörerische Wirkung des Alphatoxins Erythro-, Thrombo- und Leukozyten, wie auch bei KANOE und INOUE (1990) beschrieben, wobei nach *i.v.* Injektion mit einer massiven intravasalen Hämolyse gerechnet werden mußte.
Die Verteilung der verschiedenen Phospholipide in der Doppelschicht der Zellmembran ist nicht symmetrisch und tierartlich verschieden. Der hohe Anteil an Sphingomyelin, welches sich ver-

mehrt außen, am primären Angriffspunkt der PL-C, befindet, erklärte bei einigen Tierarten das Auftreten der *hot-cold*-Hämolyse, welche nicht bei 37 °C, wohl aber nach Abkühlung auf 4 °C eintrat. Bei Körperwärme kommt es durch Spaltung der Sphingosinphosphatide zur Schwächung der Erythrozyten, welche dann über temperaturbedingte Spannungen der Lysis anheimfallen (KATSARAS und HARDWIGK, 1976; AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT, 1977b,c; TITBALL, 1993). Nach der Behandlung von Rindererythrozyten mit bakterieller PL-C von *Cl. perfringens* kam es auch zu einer erhöhten Empfindlichkeit dieser Zellen gegenüber osmotischen Belastungen (TAGUCHI et al., 1983).
Nach Einwirkung des α-Toxins auf Makrophagen von Meerschweinchen war die Bindungsstärke zwischen Fc-Rezeptormolekülen auf der Zellmembran und IgG_2-Molekülen von Immunkomplexen herabgesetzt, welches auf eine negative Beeinträchtigung der multivalenten Interaktionen hindeutete. Ursächlich könnte dieses mit dem Verlust des Zusammenspiels zwischen Phospholipiden und Fc-Rezeptor-Molekülen und einem Wandel der Membraneigenschaften infolge des Diazylglyzerinanstiegs zusammenhängen (AIDA et al., 1984).
FUJII et al. (1987) untersuchten das Toxin am isolierten Darm der Ratte. Die Ca^{2+}-Permeabilität durch die Zellmembran sowie auch die intrazelluläre Ca^{2+}-Freisetzung waren gesteigert. Über den Phospholipidmetabolismus kam es zur Phosphorylierung einer Ca^{2+}/Kalmodulin-abhängigen Myosinkinase und damit zur Kontraktion der glatten Muskulatur. Des weiteren ermittelten FUJII et al. (1986) sowie FUJII und SAKURAI (1989) eine Kontraktion der isolierten Rattenaorta unter α-Toxin. Hier konnte die Bildung von Thromboxan A_2 nachgewiesen werden. Nach SAKURAI et al. (1990) verlief die toxinbedingte Kontraktion des Ratten-Ileums nicht über die Arachidonsäure-Kaskade, welches belegte, daß in unterschiedlichen Gewebe verschiedene Mechanismen aktiviert wurden. SAKURAI et al. (1985b) konnten am isolierten *Ductus deferens* der Ratte keine eigens durch das Alphatoxin ausgelösten Kontraktionen der glatten Muskulatur registrieren, wohl kam es aber zu einer dosis- und aktivitätsabhängigen Verstärkung der Wirkung von Noradrenalin.
STEVENS et al. (1988) untersuchten die letalen und kardiovaskulären Effekte von α- und θ-Toxin am Kaninchen. Bei beiden Substanzen entwickelten sich nach vorangehender Minderung der Auswurfleistung des Herzens Bradykardie und Hypotension, wobei Alphatoxin direkt die Funktion des Myokards beeinträchtigte. Hingegen stellten SAKURAI et al. (1985a) bei Ratten nach Abnahme der Herzfrequenz einen gesteigerten Blutdruck fest, welcher auf einen erhöhten peripheren Widerstand zurückzuführen war. PL-C-bedingte kardiale Dysfunktionen mit einer deutlichen Verminderung der Kontraktilität der Vorhofmuskulatur führten bei Kaninchen nach einer Infektion mit *Cl. perfringens* zum Schock (ASMUTH et al., 1995). Ebenfalls war die Kontraktionsfähigkeit der Zwerchfellmuskulatur beim Meerschweinchen vermindert (SAKURAI et al., 1991). Durch die Aktivierung der Ionenkanäle für Kalzium und Natrium war das α-Toxin für veränderte Ruhezeiten und Aktionspotentiale an der Muskulatur von Fröschen verantwortlich (BOETHIUS et al., 1973).
Nach GUSTAFSON et al. (1991) besitzt PL-C von *Cl. perfringens* die Eigenschaft, in kultivierten intestinalen Epithelzellen die Bildung von *platelet activated factor* (PAF) zu bewirken. Dieser fördert die Thrombozytenaggregation, stellt einen wichtigen Entzündungsmediator dar und erhöht die Gefäßpermeabilität. Die Thrombozytenaggregation durch Alphatoxin in humanem Blutplasma wurde auch von BARZAGHI et al. (1988) beschrieben. Diese Effekte reduzieren durch Verlegung und Verengung der Gefäße die Blutzufuhr zum befallenen Gewebe und verbessern somit die Bedingungen für Anaerobier. Ebenfalls wird der Zugang von Zellen des Immunsystems vermindert.
Einen weiterer Effekt von Alphatoxin, vermittelt durch die Aktivitäten der Proteinkinase C, stellt eine mögliche verstärkte Zellproliferation dar, wodurch PL-C eine Rolle bei der Tumorentwicklung spielen kann (PARKINSON, 1987; RAO et al., 1996).

2.1.2.1.2. Nebentoxine

Neben den toxovarbestimmenden Haupttoxinen bildet *Cl. perfringens* noch eine Anzahl von Nebentoxinen (STERNE und WARRACK, 1964; SMITH, 1979; MCDONEL, 1980; BERGAN, 1984; BÖHNEL, 1988; HATHEWAY, 1990).
Die meisten Stämme vom Typ A bilden Kappatoxin (κ), eine Kollagenase. Bei *i.v.* Applikation dieser Verbindung kam es zu einer extensiven Zerstörung von Retikulinfasern und Lungenhämorrhagien. Intramuskulär *(i.m.)* verabreicht, verwandelte sich das betroffene Muskelgewebe in eine breiige Masse, wobei die freiwerdenden Aminosäuren der Ernährung von *Cl. perfringens* dienen sollen. Nach WOLF et al. (1991) kam es auch zur Degradation humaner Komplementfraktionen. Ebenfalls stellt die Mehrzahl der Stämme eine Neuraminidase (Sialidase) her. Es handelt sich hierbei um eine N-Acetylneuraminsäure-Glucohydrolase, durch welche es zum Phänomen der Panagglutinabilität kommen kann. Durch die bakteriell-enzymatische Einwirkung auf T-Antigene der Erythrozytenoberfläche entsteht hierbei T-Agglutinin. Diese Antikörper sind durch Normalserum agglutinierbar, welches sich dann in einer Erhöhung der Blutviskosität und Thrombosenbildung äußert. Durch die Modifikation von Gangliosiden auf der Zelloberfläche ermöglicht dieses Toxin einen direkteren Kontakt der Pathogene bzw. legt vorhandene Rezeptoren für andere Toxine des selben oder anderer Erreger frei.
Vier weitere Minortoxine konnten bei einigen Stämme von *Cl. perfringens* Typ A gefunden werden, wobei das Thetatoxin, auch Perfringolysin θ, ein sauerstoffempfindliches Hämolysin verkörpert. Eine Aktivierung des Toxins erfolgt mittels Cystein (MITSUI et al., 1973). Nach *i.v.* Injektion wirkte es bei Mäusen letal. Neben einer massiven intravaskulären Hämolyse, Lysis der Erythrozyten durch kolloidosmotische Auftreibung des Zelleibes (HARRIS et al., 1991), kam es zu schweren Lungenödemen und Herzblockaden. Über die kardiodepressive Wirkung berichteten auch STEVENS et al. (1988). Eine Hyaluronidase μ (my), nach Al-KHATIB (1968b) waren 20 % aller Stämme positiv, sowie eine DNase ν (ny) stellen weitere Vertreter der Nebentoxine dar, wobei letztere Desoxyribonucleinsäure (DNA) nur nach vorheriger Destruktion der Zellmembran hydrolysieren kann. DÖLL (1973) fand bei allen untersuchten Stämme DNase. Nach HOFSHAGEN und STENWIG (1992) wurde μ-Toxin von Isolaten gesunder Tieren häufiger synthetisiert, welches auf eine gewisse negative Korrelation mit dem Alphatoxin schließen ließ, so auch bei KÖHLER et al. (1974b). *Cl. perfringens* Typ A bildet kein proteolytisches Lambdatoxin (λ). Eventuelle proteolytische Eigenschaften sind *in vitro* stark von äußeren Faktoren abhängig (JASTRZEBSKI und CYGAN, 1969). Die Existenz des selten nachgewiesenen Etatoxins (η) ist fraglich und scheint eher ein Produkt von Diskrepanzen bei der serologischen Identifizierung zu sein. SHIH und LABBE (1995) gelang die Isolation eines weiteren extrazellulären Enzyms dieses Erregers, welches nach der Hydrolyse von Stärke ein Oligosaccharidgemisch zurückließ und somit als α-Amylase charakterisiert wurde.

2.1.2.2. Enterotoxin

Von STARK und DUNCAN (1971) wurden erstmals die Zusammenhänge zwischen dem Enterotoxin und der Lebensmittelvergiftung dargelegt. Die Enterotoxinbildung ist mit der Sporulation verknüpft und wurde deshalb auch als sporulationsspezifisches Ereignis dargestellt, das Toxin selbst als sporulationsspezifisches Genprodukt (DUNCAN et al., 1972).
Bei Verschlechterung der Umweltbedingungen versport sich die vegetative Zelle, wobei es zur Abschnürung eines kleineren Sporenprotoplasten von der Mutterzelle kommt. Dieser wird von zwei Hüllen umgeben. Während des Aufbaus der äußeren Sporenwand wird neben dem eigentlichen Sporenmantelprotein auch das Enterotoxin gebildet. Bei der Lysis der Mutterzelle erfolgt dann die Freisetzung sowohl der Spore als auch des Enterotoxins (DUNCAN, 1973). Dieses Polypeptid, bestehend aus 309 Aminosäuren, besitzt ein Molekulargewicht von 34.262 und Thermo-

stabilität bis 53 °C. Andererseits ist es anfällig gegenüber Säuren und proteolytischen Enzymen (GRANUM, 1990; MCCLANE, 1992).
Nicht alle *Cl. perfringens* Typ A-Stämme produzierten dieses Protein in ausreichenden Mengen, was zur Einteilung in enterotoxinpositiv bzw. -negativ führte. Früher ging man davon aus, daß das Toxin einen maßgeblichen Bestandteil des Sporenmantels darstellt und somit auch, allerdings nie in einem pathogenen Quantum, von den enterotoxinnegativen Stämmen produziert wird (GRANUM et al., 1984). Sporenmantelproteine und Enterotoxin besaßen nach FRIEBEN und DUNCAN (1973) gleiche immunologische sowie biologische Eigenschaften, wonach das Toxin als eine strukturelle, eventuell sogar essentielle Komponente des Sporenmantels angesehen wurde. Neuere Untersuchungen konnten diese Aussage nicht bestätigen. Sowohl im Zytoplasma positiver als auch negativer Bakterien wurde nach RYU und LABBE (1989) ein zum Enterotoxin in Beziehung stehendes Vorläuferprotein gebildet, welches dann aber nur durch enterotoxinpositive Stämme über bestimmte proteolytische Enzyme zur eigentlich toxischen Substanz umgewandelt werden kann.
Abweichend vom genannten Syntheseschema bildeten auch vegetative Zellen sowie ein Stamm mit hüllenlosen Sporen geringe Mengen Enterotoxin. Im letzteren Falle handelte es sich sogar um eine chemisch und immunologisch vom eigentlichen Toxin abweichende Variante (GRANUM et al., 1984; GOLDNER et al., 1986; BÖHNEL, 1988).
Die meisten der an Lebensmittelvergiftungen beteiligten Stämme von *Cl. perfringens* Typ A bildeten nach HOBBS et al. (1953) hitzeresistente Sporen, welche ein Überleben selbst bei 100 °C und ein- bis fünfstündiger Erhitzungsdauer ermöglichten. Diese Clostridien erreichten eine geringere hämolytische Aktivität als die klassischen Gasbranderreger. Später wurden auch hitzelabile Sporen bildende Erreger aus verdächtigen Materialien gewonnen, welches zeigte, daß das lebensmittelvergifterische Potential nicht allein mit der Thermoresistenz der Sporen korrelierte (NARAYAN, 1982; KAMIYA et al., 1987). SKJELKVÅLE und DUNCAN (1975) hielten es für möglich, daß durch Hitzeeinwirkung die Regulation der Toxinsynthese auf Genebene unterbrochen wurde, verbunden mit nachfolgend überschießender Toxinproduktion. Diese hitzebedingte Regulationsstörung stand demnach mit der Hitzeresistenz der Sporen nicht in Beziehung. Auch LABBE (1980) beschrieb das Toxin als ein Protein, welches, exzessiv oder unreguliert gebildet, nicht als essentielle strukturelle Komponente in den Sporenmantel aufgenommen wird. Bei den von SUNAGAWA et al. (1987) untersuchten Clostridien waren 100 % der hitzresistenten und 33 % der hitzelabilen Stämme enterotoxinpositv, wobei letztere unabhängig ihres Toxinbildungsvermögens stets das gleiche Sporulationsvermögen aufwiesen. Außerdem wurde eine antigene Homogenität und gleiche biologische Aktivität des Enterotoxins verschiedenen Stämme gefunden.
Neuere Angaben zeigen, daß die fehlende Toxinsynthese bei enterotoxinnegativen *Cl. perfringens* Typ A-Stämmen auf einen Mangel an *Cl. perfringens*-Enterotoxin-Gen (*cpe*-Gen) zurückzuführen ist (VAN DAMME-JONGSTEN et al., 1990a). CZECZULIN et al. (1996) übertrug dieses Gen auf *Cl. perfringens* Typ B-Isolate, welche nachfolgend zur Enterotoxinsynthese übergingen. Hiermit ergaben sich Hinweise auf gemeinsame Faktoren zur Regulation der Genexpression unter den verschiedenen Toxovaren.

2.1.2.2.1. Wirkungsweise des Enterotoxins von *Clostridium perfringens* Typ A

Der Bürstensaum des intestinalen Epithels ist das Ziel des *Cl. perfringens* Typ A-Enterotoxins, insbesondere bei Zellen an den Zottenspitzen. Die Schädigungen erfolgten nach einem zeitlichen Schema (SHERMAN et al., 1994). Vor der Bindung an entsprechende Rezeptoren (TOLLESHAUG et al., 1982) erfuhr das Protein eine circa dreifache Aktivitätssteigerung via Trypsination (GRANUM et al., 1981; RICHARDSON und GRANUM, 1983). Nach DUNCAN und STRONG (1969) boten pH-Werte von 5 bis 9 günstige Bedingungen für die Aktivität des Toxins, bei pH-Werten von 1 und 12 war eine vollständige Inaktivierung zu verzeichnen.

2.1.2.2.1.1. Auswirkungen auf zellulärer Ebene

Die rasch ablaufende und irreversible Bindung an den Rezeptor ist essentiell für die Zytotoxizität des Toxins. Nach der Membraninsertion kommt es zur Komplexbildung mit zwei Membranproteinen. Innerhalb von fünf Minuten bilden sich funktionelle Poren, welche die Permeabilitätsverhältnisse der Membran ändern und Moleküle bis 200 Dalton, Aminosäuren und Ionen, passieren lassen. Schon hier liegt der Ursprung der letztendlich zu den Krankheitssymptomen führenden Alterationen. Die primären Veränderungen wirken sich negativ auf das kolloidosmotische Gleichgewicht der Zellen aus, es kommt zur Inhibition der Makromolekülsynthese. Ab diesem Zeitpunkt sind die Veränderungen von extrazellulären Ca^{2+}-Ionen abhängig. Der massive Kalziumeinstrom führt zu einer fortschreitenden Zerstörung des Zytoskeletts. Es kommt zur Vergrößerung der Poren. Mit der dadurch erfolgenden Durchdringungsmöglichkeit für größere Moleküle, z.B. Nukleotide bei etwa 5.000 Dalton, gehen dann morphologische Veränderungen an den Epithelzellen einher. Nachfolgend kann Zelltod und Zytolyse auftreten, verbunden mit verstärkter Epithelzelldesquamation an den Zottenspitzen und Flüssigkeitsverlusten. Es kommt zu einer Beeinflussung der membranständigen Na^+K^+-ATPase, wodurch sich die Absorptionsverhältnisse von Wasser und einigen Mineralstoffen verändern. Der Einstrom von H_20, Na^+ und Cl^- gestaltet sich invers, wohingegen der physiologischerweise vorkommende Ausstrom von K^+ und HCO^{3-} erhalten bleibt. Glukose wird weiterhin absorbiert, allerdings auf weit reduziertem Niveau. Diese Inhibition unterscheidet das Toxin grundsätzlich in seiner Wirkung von Enterotoxinen anderer Erreger. Die resultierende Diarrhoe schwemmt weiteres Enterotoxin aus dem Darm heraus und mildert die Krankheitssymptome des, wenn *i.v.* verabreicht, sehr zytotoxischen und letalen Enterotoxins (McClane et al., 1988a; McClane et al., 1988b; Granum, 1990; McClane, 1992; McClane, 1994).

2.1.2.2.1.2. Gewebliche Alterationen und systemische Auswirkungen

An pathologisch-anatomischen sowie -histologischen Veränderungen sind im Ileum zu erwarten: mittelgradige Hyperämie der Mukosa, Ödeme der Submukosa, Schwellungen der mesenterialen Lymphknoten sowie die schon genannte Flüssigkeitsansammlung im Lumen, wobei deren Proteingehalt als Gradmesser für die Gewebsschäden gesehen werden kann. Bei Versuchen an Ratte und Kaninchen kam es zu frühen Schäden am Bürstensaum und späterer Desquamation des Epithels an den Zottenspitzen. Auch wurden entzündliche Infiltration sowie der Verlust der Aktivität der alkalischen Phosphatase und ein Fehlen der Glycocalix beobachtet. Inwiefern sich die teils erheblichen Epithelveränderungen der Tierversuche mit den Verhältnissen beim Menschen, bei welchem sich die Schleimhaut oft schon nach 24 Stunden vollständig regenerierte, hinsichtlich der Empfindlichkeit der Zellen gegenüber dem Toxin vergleichen lassen können, blieb fraglich (McDonel, 1974; Niilo, 1974; McDonel und Duncan, 1975; Ermakova et al., 1984). Ausgehend von der Ansammlung von Flüssigkeit im Darmlumen konnten verdächtige Stämme einem einfachen biologischen Test unterzogen werden (Duncan et al., 1968; Duncan und Strong, 1969; Niilo und Dorward, 1971; Ermakova et al., 1984; Popoff und Jestin, 1985; Hatheway, 1990; Sherman et al., 1994).
Trotz einer starken Prädilektion des Enterotoxins für den Intestinaltrakt gibt es auch systemische Wirkungen. Niilo (1972) erreichte durch *i.v.* Injektion des Toxins beim Schaf eine dosisabhängige und schnelle Absenkung des Blutdruckes und der Herzfrequenz, verbunden mit einer starken Blutfüllung der viszeralen Organe. Allgemeine Symptome waren Hyperpnoe, Abgeschlagenheit, dann Dyspnoe, Speichel- und Nasenausfluß sowie flüssiger Kot. Sugimoto et al. (1991) untersuchten die Pathodynamik letaler Enterotoxinintoxikationen bei Ratte und Maus nach *i.v.* Applikation. Zu beobachten waren rapide Veränderungen am Elektrokardiogramm (EKG), schneller Abfall des Blutdruckes und transiente Hyperpnoe mit anschließender Atemdepression. Unter Toxineinwirkung kam es in der Leber neben einer Kaliumfreisetzung mit systemischen Auswirkungen auch zur Liberation verschiedener Enzyme, so z.B. Alanin-Amino-Transaminase

(ALAT) und Laktatdehydrogenase (LDH), Veränderungen der Membranpermeabilität der Hepatozyten aufzeigend. Letztendlich verendeten die Tiere an Herzlähmung durch die massive Hyperkaliämie aus der Leber.

2.1.2.2.2. Lebensmittelvergiftung und weitere Erkrankungen beim Menschen

Die in der Humanmedizin durch *Cl. perfringens* Typ A-Enterotoxin bedingte Lebensmittelvergiftung besitzt weite Verbreitung, wobei man von relativ unsicheren Statistiken ausgehen muß, da durch die meist milde Symptomatik nicht alle Erkrankungen erfaßt werden. Etwa um 1980 lag sie in der Häufigkeit der Lebensmittelvergiftungen oft hinter Salmonellen und Staphylokokken an zweiter bzw. dritter Stelle (JANETSCHKE et al., 1989). MCCLANE (1992) setzte *Cl. perfringens* Typ A an die erste Stelle der bakteriellen Lebensmittelvergifter in den USA. Sie stellt die frequenteste *Cl. perfringens*-Erkrankung des Menschens dar (KÖHLER, 1973).
Gerade das ubiquitäre Auftreten von *Cl. perfringens* Typ A ermöglicht eine Vielzahl von Kontaminationsmöglichkeiten menschlicher Nahrung. Eine Aufstellung möglicher Keimquellen aus organischen Materialien erstellte NARAYAN (1982), wohingegen OKA et al. (1989a) enterotoxigene Isolate aus einer Vielzahl von Wasser- und Bodenproben gewannen. Außerdem war der Erreger bereits nach einer Stunde postmortal in den Organen anzutreffen, welches nach KÖHLER (1973) eine besondere Gefahr der endogenen Kontamination bei ungenügend oder verspätet ausgeschlachteten Not- und Krankschlachtungen ergibt. Obwohl nach CZECZULIN et al. (1996) scheinbar weniger als 5 % der weltweiten *Cl. perfringens*-Population das für die Enterotoxinproduktion notwendige *cpe*-Gen tragen, kann eine Häufung in der Nahrungskette zu einer Gefährdung des Menschen führen (SAITO, 1990; OKA et al., 1989b; TSCHIRDEWAN et al., 1991).
Zu einer Vergiftung kommt es fast immer durch den Genuß warmgehaltener, fleischhaltiger Gerichte bzw. anderer proteinreicher Produkte. Die Symptome stellen sich mit akuten abdominalen Schmerzen bzw. Krämpfen, Diarrhoe, Übelkeit und Fieber dar. Erbrechen tritt eher selten auf. Diese Symptomatik macht sich im Durchschnitt acht bis zwölf Stunden nach der Aufnahme der mit mindestens 10^6 bis 10^7 koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Gramm Lebensmittel kontaminierten Speisen bemerkbar. Todesfälle sind selten und treten nur bei geschwächten Personen auf. Nach 12 bis 24 Stunden ist die Erkrankung meist überwunden (KATSARAS et al., 1974; PROST, 1975; NARAYAN, 1982; SHANDERA et al., 1983; GRANUM et al., 1984; BLANKENSHIP et al., 1988; HATHEWAY, 1990; MCCLANE, 1992).
Das Vorkommen hitzeresistenter Sporen bietet die Möglichkeit, auch längeres Kochen der Speisen zu überstehen. Die vegetativen Zellen zeigten bei Temperaturen zwischen 23 °C und 47 °C gutes Wachstum. Selbst Temperaturen von über 50 °C konnten verkraftet werden, was bei ungenügend erhitzten Gerichten und einer Generationszeit von unter 20 Minuten ein rasantes Ansteigen der Population erwarten läßt (MCCLANE, 1992). Der Umstand, daß zur Entstehung der Erkrankung Toxinmengen von mindestens acht bis zehn Milligramm (BORRIELLO, 1995) benötigt werden, macht es nach den physikochemischen Eigenschaften des Enterotoxins eher unwahrscheinlich, daß die Ursachen hierfür in dem direkt in der Nahrung befindlichen Toxin zu finden sind. Vielmehr muß der Keim die Fähigkeit besitzen, sich in der Speise rasch zu vermehren, zu sporulieren und hohe Quantitäten an Enterotoxin zu bilden, welches dann mit den Sporen im Dünndarm freigesetzt wird (STARK und DUNCAN, 1971).
Menschlicher Gallensaft verhinderte das Wachstum enterotoxinpositiver Stämme bis zu einer Verdünnung von 1:320 (HEREDIA et al., 1991). JANETSCHKE et al. (1989) gaben folgende Sicherheitsfaktoren zur Vermeidung einer Lebensmittelvergiftung an: Temperaturen über 65 °C bzw. unter 15 °C, ein pH-Wert unter 4,5 oder einen a_w-Wert ab 0,95. Diese limitierenden Faktoren bedürfen zum Schutz der menschlichen Gesundheit der steten praktischen Umsetzung, inklusive weiterer Forschungen auf diesem Gebiet (ANDERSSON et al., 1995; GOULD et al., 1995).
Zu langandauernden enterotoxinbedingten Durchfällen kam es nach Antibiotikagaben an älteren und geschwächten Menschen, wobei hier allerdings keine Lebensmittelvergiftungen vorlagen (BORRIELLO et al, 1984; MCCLANE et al., 1988b; HATHEWAY, 1990; BORRIELLO, 1995). Die sy-

stemischen Wirkungen brachten das Enterotoxin in den letzten Jahren auch immer stärker in den Verdacht, eine Hauptkomponente in der komplexen Entstehung des plötzlichen Kindstodes darzustellen (MURRELL et al., 1994; SIARAKAS et al., 1995).

2.1.2.2.3. Enterotoxin-assoziierte Erkrankungen beim Tier

Auch in der Veterinärmedizin kam und kommt es zum Auftreten von Erkrankungen, welche durch das Enterotoxin von *Cl. perfringens* Typ A und C ausgelöst werden.
VAN BAELEN und DEVRIESE (1987) wiesen das Toxin an Schweinen, Schafen, Ziegen und Kühen nach, welche an Durchfall unbekannter Genese verendeten. Bei Pferden ergaben sich keine positiven Befunde, ebenso festgestellt durch GAUTSCH et al. (1993). Bei ESTRADA-CORREA und TAYLOR (1989) waren 26,2 % aller *Cl. perfringens* Typ A-Stämme aus Sauenbeständen enterotoxinpositiv. Weiterhin konnte der direkte Zusammenhang zwischen In-vivo-Sporulation und Enteritis festgestellt werden. Eine hohe Zahl an erkrankten Sauen besaß Antikörper gegen das Enterotoxin.
Über weitere Infektionen bei landwirtschaftlichen Nutztieren berichteten z.B. MOON und DILLMANN (1972), NIILO (1978) sowie JESTIN und POPOFF (1987). Aus der Tatsache, daß nicht alle *Cl. perfringens* Typ A-Stämme Enterotoxin bilden, ergab sich, daß eine Infektion mit dem Erreger nicht zwingend mit Diarrhoe und Enterotoxinbildung verbunden sein muß (AMTSBERG et al., 1976, 1977). VAN DAMME-JONGSTEN et al. (1990b) konnten bei Enteritiden in Ferkelbeständen das *cpe*-Gen nicht nachweisen, welches auf andere Toxinfraktionen als pathogenes Agens hinwies. Auch bei Hund und Katze kam es zum Teil zu hohen Anteilen enterotoxinpositiver Stämme (SAITO, 1990; WERDELING et al., 1991).

2.2. Die Intestinalflora des Huhnes

2.2.1. Allgemeines

Jeder Makroorganismus bildet mit der ihm eigenen Keimflora ein mikroökologisches System, welches sich im Laufe der Entwicklung auf eine relativ stabile Balance einstellt. Einerseits stehen die Mikroorganismen, insbesondere die des Gastrointestinaltraktes, in vielfältigen Wechselbeziehungen zu ihrem Wirt und ermöglichen maßgeblich dessen gesunde Entwicklung, andererseits stellt die Darmflora durch das mögliche Vorhandensein von Krankheitserregern eine nicht zu unterschätzende Gefahr dar. Das Nichtvorhandensein der Intestinalflora führt zu morphologischen und physiologischen Anomalien (nach EYSSEN, 1973):

- schwache Ausbildung des GALT (darmassoziiertes lymphatisches Gewebe) und Abnahme der germinativen Zentren in den Darmlymphknoten,
- Verlängerung der Darmzotten und erhöhte Lebensdauer der Epithelzellen,
- niedrige Immunglobulin-, Komplement- und Properdinspiegel im Blut,
- Auswirkungen auf den Stoffwechsel, zum Beispiel der Gallensäuren, Lipide, Kohlenhydrate sowie proteolytischer und saccharolytischer Enzyme,
- verminderter Schutz vor bakteriellen Superinfektionen und
- erleichtertes Eindringen (Translokation) bestimmter Keime in die Darmschleimhaut bzw. Darmlymphknoten.

Eine maßgebliche Bedeutung für die Gesunderhaltung entfällt auf die Stärkung des Immunsystems durch den ständigen Antigenkontakt. Dieser Trainingseffekt zeigt sich im Anstieg von γ-Globulin im Serum und sekretorischem IgA auf der Schleimhautoberfläche, wodurch nicht nur Schutz gegen bestimmte Erreger geboten, sondern auch epitheliale Rezeptoren derart maskiert

werden, daß sie Bakterien und z.T. auch Viren nicht zur Verfügung stehen. Der Makroorganismus schafft demnach, mit Hilfe der ihm zur Verfügung stehenden Abwehrmöglichkeiten, auf seinen äußeren wie inneren Oberflächen Bedingungen, welche nur für optimal adaptierte und meist nicht bis wenig pathogene Mikroorganismen zuträglich sind (SCHULZE, 1987).

2.2.2. Die Regulation der Intestinalflora

Die Bedeutung und das Ausmaß der mikrobiellen Besiedlung des Verdauungskanals sind schon daran ersichtlich, daß die mehr oder weniger stoffwechselaktiven Bakterien an Zahl den somatischen Zellen des Wirtes überlegen sind. Da eine ungehemmte Vermehrung der Darmbakterien den Wirt schnell überfluten würde, müssen wirksame Regulationsmechanismen vorhanden sein. Die Mikroorganismenvermehrung wird im Makroorganismus durch Milieufaktoren begrenzt oder begünstigt: den pH-Wert, das Redoxpotential, die Peristaltik, die Verdauung und Absorption. Weiterhin spielen die einzelnen Verdauungssekrete sowie deren Zusammensetzung eine entscheidende Rolle, auch mögliche pathologische Prozesse. Neben diesen endogenen Faktoren gibt es auch exogene Größen: Ernährung, Hygiene, Zugehörigkeit zu einer bestimmten Population, Infektionen, Traumen bzw. therapeutische Eingriffe und Substanzen, welche am komplexen Zusammenspiel dieses Systems teilhaben und deren Bedeutung im einzelnen oftmals schwer einzuschätzen ist (KÖHLER et al., 1987; SCHULZE, 1987).
Von größtem Einfluß sind die synergistischen und/oder antagonistischen Wechselbeziehungen unter den einzelnen Vertretern der Intestinalflora. Die physiologische Darmflora besetzt den ihr zur Verfügung stehenden Raum und die epithelialen Rezeptoren. Sie wirkt über antibiotische Stoffwechselprodukte, sogenannte Bakteriozine, niedrigen pH-Wert sowie flüchtige Fettsäuren kompetitiv gegen bakterielle Invasoren. Diese Fettsäuren sind undissoziiert im sauren Milieu besonders effektiv (GERLACH, 1994).
Bei Hühnern kommt es durch die Besiedlung des Kropfes mit Laktobazillen, welche über Rezeptoren an das Kropfepithel gebunden werden und dieses regelrecht auskleiden, und deren Säurebildung zu einem ständigen Niedrighalten des pH-Wertes, wobei dieser ab $< 4{,}5$ als protektiv eingeschätzt wurde (FULLER und COATES, 1983). Beim Hungern reduziert sich die Mikroflora des Kropfes infolge Abstoßung der oberen Epithelschicht enorm. Durch eine nachfolgende Fütterung gelangt die zuerst aufgenommene Nahrung über die Kropfstraße direkt in den Drüsenmagen. Im Kropf selbst können sich bis zur erneuten Dominanz der Laktobazillen säureempfindliche Erreger vermehren, welche dann über den Futterbrei den Magen passieren und somit im gesamten Intestinaltrakt kolonisieren können. Diese qualitative und auch quantitative Änderung der Normalkeimflora beim Huhn, hervorgerufen durch eine stark inkontinuierliche Fütterung oder Hungerphasen, zeigt einerseits die regulatorische Bedeutung der mikrobiellen Kropfbesiedlung und andererseits die Vorzüge einer *ad libitum*-Fütterung für das Huhn (LEV und BRIGGS, 1956b ; SMITH, 1965a, b; FULLER und TURVEY, 1971; BARNES, 1979).
Darüber hinaus sind Fragen der Wechselwirkungen unter den einzelnen Keimen der Darmflora von großer Bedeutung. Nach CATO et al. (1986) wurde *Cl. perfingens* hauptsächlich durch Bakteriozine von *Enterococcus (Ent.) faecium* im Wachstum gehemmt. KVASNIKOV et al. (1983) beobachteten Antagonismen, insbesondere von *Lactobacillus (L.) salivarius* und *Ent. faecium* gegenüber *E.coli*, auch in kohlenhydratfreien Medien, welche keine Säureproduktion gestatteten. Bei RADA und RYCHLY (1995) führte die orale Gabe von *L. salivarius* zu einer Verringerung von Enterokokken und coliformen Keimen im Kropf der Versuchstiere. YURDUSEV et al. (1987, 1989) beobachteten einen negativen Einfluß anaerober, aus der vorherrschenden Darmflora gesunder Saugferkel isolierter Bakterienstämme gegen *Cl. perfringens*. Das synergistische Wachstum von *Bacteroides thetaiotaomicron* und *Fusobacterium (F.) necrogenes* schlug sich in einer reversiblen Bakteriostase nieder und unterstützt die Hypothese, daß durch das kontinuierliche Zusammenwirken der inhibitorischen Stämme die Clostridien an der Verwertung verfügbarer Nährstoffe gehindert werden. Es wurden auch hier keine, diesen Antagonismus hervorrufenden

Stoffe isoliert. Auch Bifidobakterien bilden Substanzen, welche die Entwicklung anderer Erreger unterdrücken. So wirkten Laktat und Acetat gegen Clostridien und *E. coli*, aber auch in Abwesenheit dieser Säuren wurden Vertreter von Salmonellen, Shigellen und Campylobakter negativ beeinflußt (GIBSON und WANG, 1994).

2.2.3. Mikrobielle Besiedlung und Ernährung beim Huhn

Die Aufspaltung des Futters und Bereitstellung von Nahrungsbestandteilen durch die Bakterien des Intestinaltraktes ist für Wachstum und Gesundheit der Vögel von entscheidender Bedeutung. Sie scheint zwar in freier Wildbahn unter suboptimalen Bedingungen einen wesentlich stärkeren Einfluß auszuüben, darf aber auch beim Wirtschaftsgeflügel keinesfalls übersehen werden. Über die Auswirkungen auf die einzelnen Nahrungssbestandteile liegt ein umfassendes und nachfolgend gemeinsam zitiertes Schrifttum vor (HUHTANEN und PENSACK, 1965; BARNES et al., 1972; HILL, 1983; COLE und FULLER, 1984; FULLER, 1984; BARNES, 1986; GÜRTLER, 1989; GERLACH, 1994).
Im Kropf wurden Stärke fermentierende Laktobazillen gefunden, welches mit einer Erhöhung der Amylaseaktivität einherging. Generell war die Spaltung von Kohlenhydraten hier aber als gering einzustufen, da auch bei Entfernung des Kropfs keine maßgebliche Änderung der Wachstumsrate bzw. der Verdaulichkeit des Futters erfolgte. Der bakterielle Einfluß auf die Kohlenhydratverdauung im oberen Dünndarm war ebenfalls unbedeutend, da durch die Gallensäuren die Bakterienzahl herabgesetzt wurde und die wirtseigenen Verdauungsenzyme voll wirksam waren. Die Intestinalkeime hatten keinen Einfluß auf die Spaltung von Saccharose, Maltose und Isomaltose. Hingegen wurde bakterielle Lactase gebildet, wodurch das Huhn, welches dieses Enzym selbst nicht besitzt, Milchzucker spalten konnte. Nicht resorbierbare Kohlenhydrate bilden jedoch die Nahrungsquelle für viele Bakterien. So erfolgte der Stärkeabbau im Dickdarm. In den Blinddärmen wurden auch beim Huhn hochmolekulare Lignine, Zellulosen und Hemizellulosen gespalten und resorbiert. Allerdings gelangten meist nur flüssige oder pastöse Bestandteile der Ingesta in die Blinddärme, und es wurden kaum zellulytische Keime nachgewiesen. Trotzdem konnte die Mikroflora, besonders in Energiemangelsituationen, über die Verwertung von Rohfasern das Wachstum der Tiere unterstützen (MURAMATSU et al., 1991). Die in den Blinddärmen durch Anaerobier gebildeten freien Fettsäuren Acetat, Propionat, Butyrat, Isobutyrat sowie längerkettige Valerian- und Isovaleriansäure wirken bakteriostatisch und dürften zusätzlich dem Leberstoffwechsel des Wirtes dienen. Bei Zufütterung von Laktose erhöhten sich die Werte freier Fettsäuren und die Laktatkonzentrationen aus Serum, Leber sowie den Blinddärmen (HUME et al., 1992).
Die Rolle der Bakterien bei der Proteinverdauung ist, da sich wirtseigene und bakterielle Proteasen in ihrer Wirkung überschneiden, noch nicht voll geklärt. Über bakterielle Proteolyse können Aminosäuren gewonnen werden, welche dann unter Bildung von Ammoniak (NH_3) desaminiert werden. Auch können Nicht-Protein-Stickstoff (NPN)-Verbindungen bearbeitet werden. So waren viele Vertreter der Blinddarmflora in der Lage, Harnsäure abzubauen, das hauptsächliche Endprodukt des aviären Proteinstoffwechsels. Diese Harnsäure wurde aus dem Urin gewonnen, welcher retrograd aus der Kloake die Blinddärme erreicht, verbunden mit nochmaliger beträchtlicher Wasserrückresorption. Hier anfallendes Ammoniak kann dann entweder resorbiert werden oder dient der bakteriellen Proteinsynthese, wodurch es, besonders bei defizitärer Ernährung, eine zusätzliche Stickstoffquelle darstellt. Wenn resorbiert, dient Ammoniak der Bildung von Glutamin. Dieses stellt die Transportform von NH_3 im Organismus dar und wird im Stoffwechsel als NH_2-Donator für die meisten Amino-Gruppen, zur Purinsynthese oder Bildung von Glucosamin benutzt. Auch essentielle Aminosäuren entstammten bakterieller Herkunft. Bei Mangel an Leucin und Valin kam es bei konventionell gehaltenen Küken zu geringeren Wachstumseinbußen, verglichen mit Gnotobionten.

Der Lipidstoffwechsel des Wirtes kann durch verfrühte Dekonjugation von Gallensäuren, physiologischerweise erst ab Ileum ablaufend, negativ beeinflußt werden. So besitzen verschiedene Keime die Möglichkeit, sich massiv in oberen Dünndarmabschnitten anzusiedeln und über eine enzymatische Dekonjugation der Taurochol- bzw. Taurochendesoxycholsäure (FEIGHNER und DASHKEVICZ, 1987) an einem, Malabsorption und Wachstumsdepression hervorrufenden, Komplex mitzuwirken. Zu hohe Keimzahlen in dieser Darmregion stören die physiologischen Prozesse, z.B. die Mizellenbildung, so stark, daß dem Wirt zu viele Nahrungsinhaltsstoffe verloren gehen können. Ebenfalls wirken konjugierte Gallensäuren weitaus antibakterieller als freie. Die dekonjugierten Gallensäuren werden wieder resorbiert und durchlaufen den enterohepatischen Kreislauf erneut.
Die im Blinddarm gebildeten Vitamine unterliegen, außer der Folsäure, keiner ausreichenden Absorption, können aber über Koprophagie für das Huhn nutzbar werden. Vertreter der Gattung *Flavobacterium* synthetisierten β-Carotin, welches bei Küken mit Vitamin A-Mangel zu einer Verbesserung der Versorgung führte.

2.2.4. Die Zusammensetzung der bakteriellen Intestinalflora beim konventionell gehaltenen Haushuhn

2.2.4.1. Qualität und Quantität der mikrobiellen Besiedlung mit topographischem und temporärem Bezug

Über die Zusammensetzung der Intestinalflora beim Haushuhn bzw. deren wichtigsten Bestandteile veröffentlichten OCHI et al. (1964), SMITH (1965a,b), TIMS (1968), JEFFRIES et al. (1977), SALANITRO et al. (1978), BARNES et al. (1972, 1980), BARNES (1979, 1986), KÖHLER et al. (1987), KONDO und TATEYAMA (1990) sowie GERLACH (1994), welche nachfolgend gemeinsam zitiert werden.
Bei der Zusammensetzung der Intestinalflora des Huhnes spielt das Alter eine große Rolle, da es infolge eines dynamischen Prozesses zu einer zeitlich abhängigen Besiedlung der einzelnen Darmabschnitte mit einem dann relativ konstanten Keimspektrum kommt
Der Darm ist beim Schlupf des Kükens fast keimfrei. In den ersten 6 bis 12 Stunden, vor der ersten Futteraufnahme, befand sich hier nur eine geringe Anzahl von Strepto- bzw. Enterokokken, *E. coli* und anderen Enterobakterien, Mikrokokken, Corynebakterien sowie anderen Keimen in wechselnden Konzentrationen. Erst nach 12 bis 36 Stunden war, insbesondere in den Blinddärmen, ein starker Anstieg der Bakterienzahl zu verzeichnen. Zu diesem Zeitpunkt dominierten dann Enterobakterien und Strepto- bzw. Enterokokken, wohingegen Mikrokokken, Bacteroides und Clostridien nur sporadisch, aber zum Teil in hohen Keimzahlen auftraten. Hieraus ergab sich, daß die Mikroflora dieser ersten Lebenstage stark von Keimen der unmittelbaren Umgebung geprägt wird und leicht beeinflußbar ist. Laktobazillen fehlten noch gänzlich.
Einen Einschnitt in die bisherige Zusammensetzung stellte die erste Futteraufnahme dar. Die daraufhin folgende Bakterienvermehrung erreichte schon nach einem Fütterungstag fast die beim adulten Huhn vorkommende Gesamtkeimkonzentration. Die qualitativen Änderungen nicht beachtend, führte dies bei früheren Untersuchern zu einer Fehleinschätzung der tatsächlichen Dauer der Ausbildung einer adulten Darmflora (LEV und BRIGGS, 1956b). Diese war im Blinddarm nach etwa 25 bis 32 Tagen voll ausgebildet. Im Gegensatz hierzu standen die restlichen Darmabschnitte, welche diese Entwicklung schon nach 9 bis 13 Tagen beendeten. Ausgehend vom Duodenum stieg die Keimzahl zu den Blinddärmen hin stetig an.
Bis zu einem Alter von sieben Tagen vollzog sich im Dünndarm ein deutlicher Wandel des Keimspektrums. Es kam zu einem rasanten Anstieg der Laktobazillenzahl, welche nach ein bis zwei Wochen schon 77 bis 99 % der Gesamtkeimzahl des Duodenums und des mittleren Dünndarms ausmachten. Im weiteren Verlauf der Entwicklung verblieben aus der anfänglichen Mixtur fast ausschließlich Laktobazillen erhalten, welche nach etwa fünf Wochen mit fast 100 % in die-

sen Darmabschnitt völlig dominierten und in schwankenden Konzentrationen von 10^5 bis 10^9 Keimen pro g Darminhalt auftraten. Auch in Jejunum und Ileum bildeten Laktobazillen die stärkste Fraktion, begleitet von Enterobakterien und Strepto- bzw. Enterokokken in stark wechselnden Anteilen. Im hinteren Dünndarmbereich traten nachfolgend vermehrt anaerobe Stäbchen auf. Auch gelang hier in der siebenten Lebenswoche die Isolation von *Staphylococcus (Staph.) aureus*.
Die Mikroflora der Blinddärme unterlag einer etwas anderen Entwicklung, wobei es auch hier zu einer zeitlich relativ festgeschriebenen Abfolge in den Besiedlungsmaxima einzelner Floravertreter kam. Coliforme Keime, Strepto- bzw. Enterokokken und Clostridien blieben nach der ersten Fütterung dominant, wobei auch schon relativ wenige Bifidobakterien gefunden wurden. Nach etwa zwei Wochen etablierten sich die Laktobazillen zur zahlenmäßig stärksten Gruppe, bei BARNES et al. (1980) schon nach dem dritten Fütterungstag, begleitet von Streptokokken, Clostridien, Enterobakterien und Bifidobakterien. Letztere konnten aber zu dieser Zeit nur in geringer Konzentration und nicht in allen Proben nachgewiesen werden. Nach etwa drei Wochen stieg dann die Zahl der Bifidobakterien stark an, gefolgt von *Bacteroidaceae* ab der vierten Woche. Die strikten Anaerobier bildeten von nun an den Hauptanteil der Blinddarmflora, begleitet von regelmäßig zu isolierenden Strepto- bzw. Enterokokken, Enterobakterien und Laktobazillen. In geringerem Umfang gilt dies auch für Clostridien, wobei deren Nachweis, insbesondere von *Cl. perfringens*, nicht in jedem Falle gelang. Laktobazillen repräsentierten nach Abschluß der Entwicklung nur noch etwa 10 % der Gesamtmenge aller Keime. Nach fünf bis zwölf Wochen zählten noch *Propionibacterium*, *Eubacterium* und *Peptostreptococcus* zur grampositiven Normalkeimflora. Letztere bildeten nach der zweiten Lebenswoche etwa 30 % der Blinddarmflora, später stark absinkend (BARNES et al., 1972). Ebenfalls wurde frequent *Gemmiger formicilis* isoliert.
Die im Rektum vorgefundenen Keime waren mit den Verhältnissen in Jejunum und Ileum vergleichbar, jedoch kam es hier auch zu einem nachweisbaren Anteil zäkaler Mikroorganismen, welches nicht auf eine direkte Besiedlung, sondern vielmehr auf Kontaminationen aus den Blinddärmen zurückzuführen sein dürfte.

Tab. 1: Zusammensetzung und Gesamtkeimzahl der autochtonen enteralen Flora pro Gramm Darminhalt von *Gallus domesticus* ab der 5. Lebenswoche (nach GERLACH, 1994)

Darmabschnitt	Gesamtkeimzahl	Vertreter der autochtonen Flora
Duodenum	10^2 bis 10^6	überwiegend Laktobazillen einige Streptokokken bzw. Enterokokken kaum *E. coli* und andere *Enterobacteriaceae*
mittleres Jejunum	10^6 bis10^8	überwiegend Laktobazillen *Enterobacteiaceae* und Streptokokken in stark unterschiedlichen Anteilen
Zäkum	10^9 bis 10^{11}	gramnegative Anaerobier dominieren Laktobazillen nur etwa 10 % der Gesamtkeimzahl 10^6-10^7 Streptokokken 10^5-10^8 Enterobacteriaceae sehr wenige Clostridien und andere grampositive Bakterien

Eine aus verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und veränderten taxonomischen Gegebenheiten notwendige Neubewertung der in der älteren Literatur erfolgten Bezeichnungen für die einzelnen Bakteriengruppen erfolgte durch GERLACH (1994), dargestellt in Tab. 1. Aufgrund

dieser Einschätzungen sind gramnegative Anaerobier mit *Bacteroides spp*. und *Fusobacterium spp.* gleichzusetzen. Wahrscheinlich sind auch einige nicht oder nur schwer nachweisbare Keime in diese Gruppe einzuordnen. Bei den Streptokokken dürfte es sich überwiegend um Enterokokken gehandelt haben. Bifidobakterien werden heute dem Genus *Actinomyces* zugeordnet. Da Angehörige dieser Keimgruppe beim Geflügel extrem selten sind, ist es wahrscheinlich, daß die in der Literatur erwähnten Bakterien taxonomisch in der Nähe der Laktobazillen eingeordnet werden müssen.

2.2.4.2. Eigenschaften ausgewählter Vertreter der Intestinalflora des Huhnes

2.2.4.2.1. *Lactobacillus spp.*

Laktobazillen übernehmen die dominierende Rolle der bakteriellen Flora des Verdauungstrakts beim Huhns. Die hauptsächlich anzutreffenden Spezies waren nach KOVALENKO et al. (1989) *L. acidophilus*, *L. salvarius*, *L. fermentum* und *L. buchneri*, sowohl hetero- als auch homofermentative Laktobazillen. Letztere überwogen bei BARNES et al. (1980) nach einigen Tagen der Ansiedlung. Bei den von RADA et al. (1991) isolierten Stämmen aus dem Hühnchendarm handelte es sich ausnahmslos um Heterofermenter, welche zur Art *L. fermentum* gehörten. Die Laktobazillen unterliegen einer Wirtsspezifität. So konnte sich *L. acidophilus* aus menschlichen Fäzes im Hühnerdarm nicht etablieren (BARNES, 1979).

2.2.4.2.2. *Enterococcus* und *Streptococcus spp.*

DEVRIESE et al. (1991) untersuchten das Vorkommen von Entero- und Streptokokken und stellten ein schmales Spektrum regelmäßig vorhandener Keime fest. Am ersten Tag dominierten *Ent. faecium* und *Ent. faecalis*. Nach drei bis vier Wochen stellte sich *Ent. faecium* wesentlich häufiger ein, nur im Kropf durch *Ent. cecorum* übertroffen. Der Dünndarm beherbergte zu dieser Zeit häufig *Ent. hirae* und *Ent. durans*, der Blinddarm *Streptococcus (St.) alactolyticus*, generell der einzige nachgewiesene Vertreter der Streptokokken. Die Situation nach zwölf Wochen stellte sich in einer Dominanz von *Ent. cecorum* dar, gefolgt von *St. alactolyticus* und eine weitere Abnahme der anderen Enterokokken. *Ent. avium* und *Ent. gallinarum*, vordem als eigentlich obligate Vertreter der Normalkeimflora des Huhnes beschrieben, wurden nicht isoliert, was deren Rolle fraglich werden ließ. Auch ROBREDO et al. (1999) betonten die Rolle von *E. hirae* als Bestandteil der frühen Darmflora beim Huhn. Der altersbedingte Wechsel in der Entero- bzw. Streptokokkenflora des Huhnes wurde auch von anderen Autoren beschrieben, wobei zum Teil differenzierte Ergebnisse vorliegen (KAUKAS et al., 1986).

2.2.4.2.3. *Clostridium spp.*

Clostridien wurden aus dem Darminhalt von Küken oder Hühnern in sehr verschiedener Zahl und differierenden Spezies isoliert. In Blinddärmen mit adulter Flora stellen Clostridien etwa 5 % der Gesamtbakterien, wohingegen *Cl. perfringens* mit 10^2 Keimen pro g Darminhalt nur einen geringen Bruchteil der, mit 10^8 angegebenen Clostridienmenge ausmachte. Der nicht immer gelungene Nachweis ließ auf einen infrequenten Blinddarmbesiedler schließen. Andere Spezies wie *Cl. bifermentans* oder *Cl. histolyticum* überwogen klar (BARNES et al., 1972; BRADLEY und RADHAKRISHNAN, 1973; BARNES, 1986). Auch KÖHLER et al. (1974b) gelang der Nachweis von *Cl. perfringens* nur aus 10,4 % der Kotproben gesunder Hühner.
Andererseits wies SMITH (1965a,b) diesen Erreger im hinteren Dünn- und im Blinddarm regelmäßig und in maximaler Konzentration von 10^5 Keimen pro g Darminhalt nach, ebenso bei KONDO und TATEYAMA (1990). Auch MØRCH (1973) zählte *Cl. perfringens* zur Normalkeimflora des Huhnes. Der Erreger war im Blinddarm frequenter und quantitativ stärker anzutreffen als im Dünndarm, wobei hier wiederum ein Anstieg nach *posterior* zu verzeichnen war (BARNES et

al., 1980). HOFSHAGEN und KALDHUSDAL (1992) ermittelten am 34. Lebenstag ileale *Cl. perfringens*-Konzentrationen von 10^2 bis 10^6 Keime pro g Darminhalt, wobei diese Werte mit dem Alter stetig zunahmen. BENNO et al. (1988a) fanden 49,7 % positive Kotproben. Ein häufiger Nachweis des Erregers wurde auch von ELWINGER et al. (1993) erbracht. HUHTANEN und PENSACK (1965) sowie SINHA (1972) konnten im Dünndarm gesunder Hühner Konzentrationen von 10^3 bis 10^5, respektive 10^1 bis 10^6 *Cl. perfringens* pro g Darminhalt nachweisen. TIMMS (1968), welcher den Erreger im Dünndarm selten und geringzahlig antraf, stellte dessen dortiges vermehrtes Vorkommen, vergesellschaftet mit anderen strikten Anaerobiern, in Zusammenhang mit einer krankhaften Dysenterie fest.
Obwohl die eigentliche Besiedlung des Intestialtraktes mit Anaerobiern erst in der zweiten Lebenswoche stattfindet, war ein vorheriges Auffinden von *Cl. perfringens* häufig. STUTZ und LAWTON (1984b) isolierten den Erreger aus dem Darm zwei Tage alter Küken. LEV und BRIGGS (1956a) entdeckten bei Küken, welche noch keine Nahrung oder Wasser aufgenommen hatten, neben *E. coli*, hauptsächlich Clostridien oder deren Sporen, wobei von diesen Vertretern weder Hämolyse noch Lezithinaseaktivität ausging. SHANE et al. (1984a), welche insgesamt elf verschiedene Clostridienspezies im Hühnerdarm fanden, gelang dies mit *Cl. perfringens* aus dem Dottersack eines 14 Tage bebrüteten Eis sowie aus dem Darm eines 7 Tage alten SPF-Kükens. Diese Infektionen zeigen die Möglichkeit der vertikalen Erregertransmission, ausgelöst durch Kotverschmutzung des Eies. Auch PETTERSON (1967) isolierte aus 24 % der überprüften Darmproben frischgeschlüpfter Küken *Cl. sporogenes*.

2.2.4.2.4. *Escherichia coli*

Nach dem Schlupf kam es zu einer schnellen Präsenz von *E. coli* im Intestinaltrakt des Kükens. Bei HARRY und HEMSLEY (1965) war der Erreger nach 24 Stunden massenhaft im Zäkum, aber weniger im Ileum nachzuweisen. Etwa 15 % aller isolierten Serotypen gesunder Hühner beinhalteten pathogene Serovare. Nach oberflächlichem Waschen der Darmschleimhaut blieben noch 10 bis 25 % der Erreger am Epithel haften, welches auf eine Bindung zwischen einem epithelialen Oberflächenrezeptor und dem bakteriellen Liganten hinwies. Weibliche Küken entwickelten eine schnellere Resistenz gegenüber dem Erreger. Unter Streßeinwirkung wurde ein gewisser Verlust der Barrierefunktion der Darmschleimhaut und bakterieller Translokation vermutet (LEITNER und HELLER, 1992).

2.2.4.2.5. *Gemmiger formicilis*

Ein ebenfalls zur Blinddarmflora des Huhnes zählender Keim ist *Gemmiger formicilis*. Dieser strikte Anaerobier verstoffwechselt die benötigten Kohlenhydrate hauptsächlich zu Butyrat, normalerweise auch zu Formiat und Lactat. Nach ca. fünf Wochen bildete dieser Keim etwa 10 % der Zäklalflora (SALANITRO et al., 1976; BARNES, 1986; GOSSLING, 1989).

2.2.4.2.6. *Segmented Filamentous Bacteria*

Einen weiteren und in seiner Bedeutung noch nicht voll faßbaren Bestandteil der Darmflora nehmen die als LSFO (*long-segmented filamentous organisms*) oder später SFB (*segmented filamentous bacteria*) bezeichneten grampositiven Mikroorganismen ein, welche möglicherweise ubiquitär im Tierreich vorkommen (KLAASEN et al., 1993). Nach Untersuchungen von SNEL et al. (1995) an SFB von Mäusen, Ratten und Küken handelte es sich um einzelne wirtsspezifische, kommensale Spezies. In den Versuchen von UMESAKI et al. (1996) wurde an Mäusen durch SFB ein wichtiger Stimulus für die Entwicklung der Darmschleimhaut und deren Immunität gesetzt. Diese Bakterien gelten als nicht obligat pathogen. Sie können sich aber unter Belastungssituationen übermäßig vermehren und, meist zusammen mit anderen Erregern, ursächlich für gastrointestinale Störungen, Diarrhoe und Malabsorption verantwortlich gemacht werden. Obwohl

am Epithel Entzündungsreaktionen mit pathologisch-histologischen Veränderungen ersichtlich waren, kam es nicht in jedem Falle zu einer klinischen Manifestation. Besonders empfänglich für den Erreger, welcher sich im hinteren Dünndarm ansiedelte, waren junge Hühnchen. Nach sieben Wochen waren die Erreger nur noch sehr schwer nachweisbar. Eine negative Folge der Besiedlung mit SFB bestand in der Verringerung von Serum-Carotinoiden mit nachfolgenden Pigmentationsstörungen (GOODWIN et al., 1991; ALLEN, 1992a,b).

2.2.5. Darmflora und -morphologie beim nicht konventionell gehaltenen Huhn

Bei isoliert aufgezogenen Küken gab es in der Entwicklung der Darmflora Unterschiede zu herkömmlich gehaltenen Tieren, hervorgerufen durch die Unterschiede in Haltung und Fütterung bzw. durch die veränderte Auseinandersetzung mit der Umwelt. Die Besonderheit lag in der wesentlich geringeren Anzahl isolierter Keimspezies und in deren geringeren Konzentrationen (COLOE et al., 1984). Enterokokken und Coliforme bestimmten das Bild im Dünndarm für die ersten 40 Tage, danach übernahmen Laktobazillen die dominante Position. Im Zäkum stabilisierte sich ebenfalls nach 40 Tagen die vordem sehr wechselhafte Besiedlung. Jetzt waren hier hauptsächlich Enterokokken, *E. coli*, *Bacteroides spp*. und Laktobazillen vorherrschend.
Beim gnotobiotischen Huhn zeigten sich im Vergleich zum konventionell gehaltenen Tier folgende morphologische Unterschiede: ein leichterer Dünndarm bei etwa gleicher Länge, schmalere *Lamina propria* und kleinere Darmzotten. Generell war die Darmwand dünner (COATES und JAYNE-WILLIAMS, 1966). Konventionelle Küken besitzen tiefere Darmkrypten, und die Epithelzellerneuerung verläuft schneller (VISEK, 1978). Demzufolge ergab sich eine höhere Mitoserate bzw. eine schnellere Migration des Epithels aus den Krypten heraus. Die totale Anzahl an Mikrovilli pro Fläche war allerdings geringer. Diese mikrobiell bedingten Unterschiede im Dünndarmaufbau verhielten sich proportional zur Bakterienzahl des betroffenen Darmabschnitts (FULLER und COATES, 1983). Auch bei COATES et al. (1981) zeigte sich ein direkter positiver Zusammenhang zwischen vorhandener Darmflora und Dicke der Darmwand.

2.3. *Clostridium perfringens*-Enterotoxämie des Haushuhnes

2.3.1. Nekrotisierende Enteritis

2.3.1.1. Geschichte

Bereits 1930 brachte BENNETTS eine hämorrhagisch-nekrotisierende Dünndarmentzündung mit dem nach der damaligen Nomenklatur noch als *Bacillus welchii* bezeichneten Erreger in Verbindung. Im Zuge der Intensivierung der Geflügelwirtschaft kam es ab 1960 dann weltweit zu einem vermehrten Auftreten und einer starken Verbreitung der *Cl. perfringens*-Enterotoxämie (MØRCH, 1982), von PARISH (1961a) erstmalig als *necrotic enteritis of fowl* beschrieben. Bei GARDINER (1967), Australien, trat NE 1964 als häufigste Kükenerkrankung im Alter ab zwei Wochen auf. Nach MØRCH (1982), Dänemark, kletterte der Anteil hieran verendeter Hühner im Zeitraum von 1963 bis 1980 von 0,1 % auf 15 % des Sektionsmaterials. Weiterhin verzeichneten BERNIER und FILION (1971) sowie LONG (1973) eine Ausweitung der Erkrankung in Kanada.
Diese verlustreiche Entwicklung ist etwa seit Anfang der 80er Jahren durch den Einsatz von Leistungsförderern und Antikokzidia sowie verbesserte Haltungshygiene rückläufig (KÖHLER, 1992). Nach der Statistik von REECE et al. (1986) waren in Victoria, Australien, während der Zeit von 1977 bis 1985 nur noch fünf Bestände von NE betroffen.
Über Ausbrüche bzw. experimentell erzeugte CPE des Haushuhns liegt umfangreiches Schrifttum vor: PARISH (1961b,c), NAIRN und BAMFORD (1967), BAINS (1968), HELMBOLDT und BRYANT (1971), ZIMMERMANN (1971), WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971), BERNIER et al. (1974a,b), KÖHLER et al. (1974a,b,c, 1977), LONG (1974), TRAMEL et al. (1975), BALAUCA

(1976), BALAUCA et al. (1976), BARTALOS et al. (1976), KWATTRA und CHAUDHURY (1976), LONG und TRUSCOTT (1976), AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT (1977a,b,c) TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY (1977), MAXEY und PAGE (1977), AL-SHEIKHLY und AL-SAIEG, (1980), HE et al. (1981), LATINOVIC (1983), SHANE et al. (1984b, 1985), BROUSSARD et al. (1986), FRAME und BICKFORD (1986), GLÁVITS et al. (1986,1989), CYGAN (1987), FUKATA et al. (1988), HOFSHAGEN und STENWIG (1992), WANG und DAVIDSON (1992), BRENNAN et al. (1996), DAS et al. (1997a), ELWINGER et al. (1998), HOFACRE et al. (1998) sowie KALDHUSDAL et al. (1999).

2.3.1.2. Die *Clostridium perfringens*-Typen A und C als Erreger der NE

PARISH (1961a) ordnete die von ihm gefundenen Bakterien dem damals noch gebräuchlichen Typ F zu, analog zu dem von Zeißler eingruppierten Erreger der *Enteritis ulcerosa necroticans* des Menschen. Die hierdurch, nach heutiger Einteilung *Cl. perfringens* Typ C, hervorgerufene Hämolyse konnte mittels Neutralisation durch α-Antitoxin gestoppt werden. Gleiches galt für die Letalität bei Mäusen und Küken sowie für Dermonekrosen beim Meerschwein im Zusammenhang mit β-Antitoxin. Isolate vom Typ C wurden ebenfalls durch GARDINER (1967), NAIRN und BAMFORD (1967), SHANE et al. (1984b) sowie WANG und DAVIDSON (1992) beschrieben bzw. experimentell genutzt. KÖHLER et al. (1974b) wiesen hingegen nur bei 2,7 % der enteralen *Cl. perfringens*-Isolate von Tieren mit NE die Zugehörigkeit zum Typ C nach. Der überwiegende Anteil fiel mit 89,3 % auf Vertreter von *Cl. perfringens* Typ A. Ebenfalls konnte die große Empfindlichkeit von Küken gegenüber dem α-Toxin bei intraperitonealer bzw. intravenöser Verabreichung gezeigt werden. Demgegenüber erwiesen sich die Tiere gegen β- und ε-Toxin relativ resistent. BERNIER und FILION (1971), WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971), LONG (1974), BARTALOS et al. (1976), LONG und TRUSCOTT (1976), TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY (1977), BERNIER et al. (1974b), HOFSHAGEN und STENWIG (1992), DAS et al. (1997a) sowie KALDHUSDAL et al. (1999) führten gleichermaßen Typ A als Krankheitsverursacher an. Dergleichen gilt für LATINOVIC (1983), wobei hier ebenfalls Toxovar D bei Masthühnern mit Enteritisgeschehen isoliert wurde.

2.3.1.3. Epidemiologie

2.3.1.3.1. Einfluß des Tieralters

In den von KÖHLER et al. (1977) veröffentlichten Daten zeigte sich folgende Verteilung im Sektionsmaterial der einzelnen Nutzungsrichtungen: Broilermast (bodenintensiv) 8,57 %, Broilermast (im Käfig) 0,40 %, Legehennenaufzucht (< 147 Tage) 0,57 %, Broilerelterntieraufzucht (< 175 Tage) 1,64 % und Broilerelterntierhaltung (> 175 Tage) 0,88 %. In der Legehennenhaltung traten keine Todesfälle durch NE auf. Diese Zahlen belegten die enge Beziehung der Erkrankung zu Bodenintensivhaltung und dem Alter der Hühner. Neben *E. coli*- Infektionen, welche durch das Frühsterblichkeitssyndrom mit Nabel-Dottersack-Bauchfellentzündungen in der ersten Lebenswoche zu großen Einbußen führen können, spielte die NE die zweitwichtigste Rolle im Verlustgeschehen. Auf die Hauptwachstumszeit der Broilerküken bezogen, stand sie sogar an erster Stelle.
Die als *climax community* (ALEXANDER, 1971) bezeichnete autochtone Mikroflora etabliert sich, wie beschrieben, im Dünndarm nach etwa zwei, im Zäkum nach etwa fünf Wochen. Dies bedeutet, daß sich Anaerobier aufgrund der ungünstigen Bedingungen im noch relativ kurzen Kükendarm der ersten Lebenstage nur schwer vermehren können (VISSIENNON, 1990). Diese Tatsache spiegelt sich in der NE-Inzidenz wider. Die höchste Empfindlichkeit der Küken gegenüber dem Erreger konnte von der zweiten bis vierten Lebenswoche beobachtet werden (GARDINER, 1967; NAIRN und BAMFORD, 1967; BERNIER und FILION, 1971; MØRCH, 1973; BERNIER et al., 1974a; LONG, 1974; KÖHLER et al., 1974a, BALAUCA et al., 1976; VISSIENNON et al., 1994a). Unter Umständen schon nach einer Woche zu diagnostizieren, entwickelte sich der Zeitpunkt höchster

Verluste etwa drei bis dreieinhalb Wochen nach der Einstallung, wobei sich die betroffenen Tiere oft in guter körperlicher Verfassung befanden (GARDINER, 1967; NAIRN UND BAMFORD, 1967, KÖHLER et al., 1977, BROUSSARD et al., 1986). ZIMMERMANN (1971) sah die Ursachen hierfür in dem zu diesem Zeitpunkt auftretenden, starken Stoffwechselstreß. So erhöhen die Küken ihr Lebendgewicht innerhalb der dritten Woche um etwa 70 bis 75 %. Die langfristig wirkenden Dottersackreserven sind aufgebraucht, und die Befiederung erfordert zusätzliche Stoffwechselaktivität.
Bei WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971) traten die ersten Todesfälle schon vier Tage nach der Einstallung auf, wohingegen der durchschnittliche Krankheitsbeginn in den von HELMBOLDT und BRYANT (1971) untersuchten Sektionsmaterial um den 50. Tag datierte, beginnend allerdings ebenfalls nach der zweiten Lebenswoche. Krankheitsverläufe in der Legehennen-Nachzucht wurden von FRAME und BICKFORD (1986) sowie BROUSSARD et al. (1986) im Alter von 16 bzw. 12 Wochen, in der Käfighaltung an neunwöchigen Hühnern von KWATTRA und CHAUDHURY (1976), beschrieben. In allen drei Fällen war eine Durchseuchung der Bestände mit Kokzidien zu verzeichnen. KÖHLER et al. (1977) brachten den NE-Erkrankungsgipfel bei Broilerelterntieren mit der gleichzeitigen Spitze des Kokzidiosegeschehens in Verbindung. Bei Legehennen äußerten sich der Beginn der Legeperiode, Futterwechsel und klimatische Einflüsse in einer erhöhten Empfindlichkeit.

2.3.1.3.2. Kokzidien als prädisponierender Faktor

Bei der Ansiedlung und Vermehrung der Kokzidien in den verschiedenen Darmabschnitten kommt es zu Wechselwirkungen mit der dort ansässigen Mikroflora, insbesondere an den unterschiedlichen Hauptlokalisationen der Parasiten im Darmkanal. Nach vergleichender Betrachtung von Infektionsversuchen an bakterienfreien und konventionell gehaltenen Küken konnten schwerere Kokzidioseverläufe bei Anwesenheit intestinaler Bakterien festgestellt werden (BRADLEY und RADHAKRISHNAN, 1973; VISCO und BURNS, 1972a; DYKSTRA und REID, 1978a), unabhängig von Bakteriämie oder Toxämie (BABA et al., 1990). Bei der Inokulation verschiedener Keimspezies und Kokzidien stellte sich *Cl. perfringens* als derjenige Erreger heraus, bei welchem sich sowohl einzeln als auch in Kombination die auffälligsten Darmveränderungen herausbildeten. Allgemein galt: je komplexer der Aufbau der Darmflora, desto ausgeprägter die klinischen und pathologisch-histologischen Erscheinungen (VISCO und BURNS, 1972b). Nach BRADLEY und RADHAKRISHNAN (1973) sind verschiedene Vertreter der Darmflora an der Entstehung einer Kokzidiose essentiell beteiligt.
An kokzidiosebedingten Veränderungen der Zusammensetzung der zäkalen Darmflora sind die Vermehrung der Anaerobier und der Enterobakterien, insbesondere *Cl. perfringens* und *E. coli*, bemerkenswert. Dieses geht mit einer Abnahme von Laktobazillen und Bifidobakterien einher. Andere Vertreter bleiben weitestgehend unberührt. Eine Erklärung hierfür findet sich in der Zerstörung und Ablösung des Epithels, welches besonders direkt assoziierte Keime betrifft. Diese können dann ihren regulatorischen Aufgaben nicht mehr in vollem Umfang nachkommen (JOHANSSON und SARLES, 1948; HEIN und TIMMS, 1972; KIMURA et al., 1976). Daneben war auch eine Verminderung der Darmmotilität festzustellen (HELMBOLDT und BRYANT, 1971; SHANE et al., 1985; MCKENZIE et al., 1987). Speziell bei Blinddarmkokzidiose wird die Entleerung noch zusätzlich durch fibrinös-käsiges Material behindert. Die so ausgelöste längere Verweildauer der Ingesta im Darmlumen fördert die starke Vermehrung von *Cl. perfringens* und somit eine mögliche Toxinakkumulation und -resorption, welches dann über das vorgeschädigte Epithel zur NE führen kann.
Diese Erkenntnisse brachten mehrere Autoren zu der Feststellung, daß Kokzidien unter Feldbedingungen als bedeutender prädisponierender Faktor bei der Entstehung der NE des Huhnes zu werten sind (BRADLEY und RADHAKRISHNAN, 1973; LONG, 1973; ARAKAWA und OHE, 1975; OHE und ARAKAWA, 1975; TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY, 1977; KALDHUSDAL und HOFSHAGEN, 1992). BALAUCA (1976) und BALAUCA et al. (1976) benutzten experimentell eine Mischung

versporter Oozysten von *E. acervulina*, *E. mitis und E. necatrix* und einen Stamm *Cl. perfringens* Typ A. Während es bei Monoinfektionen von Kokzidien oder Clostridien nur zu relativ unspezifischen Entzündungsreaktionen der Darmschleimhaut kam, zeigten sich bei Polyinfektionen ausgeprägte pathologisch-histologische Veränderungen. Die strukturellen Alterationen der Dünndarmschleimhaut beinhalteten häufig hämorrhagische, ulzerative und nekrotische Läsionen. Insbesondere fiel die massive Zerstörung der Darmzotten auf, von einfacher Epitheldesquamation bis zu Koagulationsnekrosen. In und um die Ulzera und Nekrosen wurden sowohl Kokzidienoozysten als auch stäbchenförmige Bakterien beobachtet. Auch im Blinddarm kam es zu Epithelzellablösung, Zottenspitzennekrosen und herdförmigen Schleimhautnekrosen. In den Gefäßen der *Lamina propria mucosae* herrschte massiver Blutstau, es kam zu lymphatischer und, weniger ausgeprägt, zu heterophiler Infiltration. Die *Glandulae intestinales* zeigen Degeneration und Dilatation. AL-SHEIKHLY und AL-SAIEG (1980) kamen zu vergleichbaren Resultaten, aus welchen sie schlußfolgerten, daß Kokzidien, unabhängig von ihrer eigenen Pathogenität, die Entwicklung von *Cl. perfringens* begünstigen. Nach BABA et al. (1988) begann fünf Tage nach artefizieller *E. tenella*-Infektion die *Cl. perfringens*-Zahl im Blinddarm zu steigen, wobei am siebenten Tag ein Höchstwert erreicht wurde. Durch massive Ausscheidung infektiösen Materials und dessen Anreicherung bei Bodenhaltung ergab sich die Möglichkeit eines Ausbruchs an NE. Die Keimvermehrung erschien zeitgleich zu den schwersten Epithelschäden und dem Auftreten der meisten Todesfälle bei reinen Kokzidiosen. Auch eine simultane Gabe von *Cl. perfringens* und *E. brunetti* zeigte die synergistischen Wechselwirkungen beider Erreger (BABA et al., 1992). SHANE et al. (1985) erreichten mit der Inokulation sporulierter *E. acervulina*-Oozysten nur eine milde subklinische Kokzidiose. Hieraus entwickelten sich in Anwesenheit von nachträglich verabreichten *Cl. perfringens* Typ C schwere Darmschädigungen bis zu Nekrosen, welches die Zahl der verendeten Tiere gegenüber der alleinigen Clostridieninfektion stark ansteigen ließ. Ähnliche Versuchsansätze und Resultate finden sich bei WANG und DAVIDSON (1992), HOFACRE et al. (1998). Zwischen den einzelnen Klostridienspezies bestanden allerdings Unterschiede in der Beeinflussung enteraler Clostridienpopulationen und NE (AL-SHEIKHLY und AL-SAIEG, 1980; WALDENSTEDT et al., 1998).
Die experimentellen Ergebnisse deckten sich mit Praxiserfahrungen. Der von KÖHLER et al. (1977) beschriebene hohe Anteil von NE-Verlusten im Sektionsmaterial der Jahre 1973 bis 1976 verlief zeitgleich mit Resistenzerscheinungen gegen das Kokzidiostatikum Metichlorpindol. Im November 1975 wurde daraufhin auf Amprolium umgestellt, welches einen Rückgang der Kokzidiosen von 16,5 auf 0,2 % und einen Rückgang der NE von 17,5 auf 3,9 % in nur vier Monaten zur Folge hatte. FRAME und BICKFORD (1986) beschrieben einen Ausbruch von NE in einer Legehennenkäfighaltung, verbunden mit Kokzidiose. Hierbei war die bakterielle Erkrankung als ein Sekundärereignis nach vorheriger Darmschädigung durch die Eimerien zu betrachten. Ähnliche Befunde beschrieben auch GARDINER (1967), HELMBOLDT und BRYANT (1971); MAXEY und PAGE (1977), BRAUNIUS und LITJENS (1984) sowie BROUSSARD et al. (1986).
Allerdings verneinten auch eine Reihe von Autoren die direkte Beziehung zwischen Kokzidiose und NE (PARISH, 1961a; BARTALOS et al., 1976). So waren z.B. auch NAIRN und BAMFORD (1967) der Meinung, daß den Parasiten, da eingedämmt durch Kokzidiostatika, keine Bedeutung beizumessen wäre. Bei gleichzeitiger Gabe von *Cl. perfringens* Typ A und *E. tenella* traten bei VISSIENNON (1990) zwar hohe Verluste, aber keine relevanten synergistischen bzw. additiven Beziehungen im Bezug auf das pathomorphologische Bild auf.

2.3.1.3.3. Einfluß von Stall und Stallklima

ZIMMERMANN (1971) untersuchte den Einfluß des Stallklimas auf das Auftreten der NE. Direkte Zusammenhänge zu verstärkt vorkommenden Todesfällen ließen sich nur bei einem stark verminderten O_2-gehalt der Stallluft erkennen. CO_2 und NH_3 dürften sich eher in Wachstumsdepressionen niederschlagen, da mit zunehmender Konzentration dieser beiden Schadgase die Futteraufnahme zurückging. Dürftige und feuchte Einstreu, zu helle Beleuchtung, Zugluft sowie un-

günstige bauliche Voraussetzungen mit schlechter Luftzirkulation, welche als Sekundärfaktoren komplexe Wechselbeziehungen aufbauen, sind entscheidende Ursachen für steigende Tierverluste (MONREAL und PAUL, 1989). Insbesondere eine zu hohe Besatzdichte führte über gesteigerten Infektionsdruck zu erhöhter Krankheitsanfälligkeit (BALAUCA et al., 1976). KÖHLER et al. (1977) ermittelte, daß sich bei Anhebung der Tierzahl von 16,7 auf 20,4 Hühner pro m^2 die Anzahl der nekrotisierenden Enteritiden fast verdoppelte. Da sich der Erreger in der Einstreu anreichert, ist deren Beschaffenheit von Bedeutung. Nach RANBY (1965) bietet gequetschtes Stroh, im Vergleich zu Sägespänen, den Clostridien bessere Bedingungen.

2.3.1.3.4. Einfluß von Futter und Fütterung

2.3.1.3.4.1. *Clostridium perfringens* direkt beeinflussende Futtermittel

Futteraufnahme, Qualität und Zusammensetzung des Futters spielen für die NE eine bedeutsame Rolle. Schon SMITH (1965a,b) bemerkte einen zahlenmäßigen Anstieg von *Cl. perfringens* im Darminhalt bei protein- und kohlenhydratreicher Fütterung. Unter den heutigen intensiven Haltungsbedingungen, verbunden mit Überfütterung und anderen prädisponierenden Faktoren, können verschiedene Futterkomponenten bzw. deren prozentualer Anteil am Futter zu Veränderungen im Darm führen, welche eine beschleunigte Vermehrung des Erregers ermöglichen. Hier sind zu nennen: Mengen unverdauter Nahrungsbestandteile, eine Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich, Beeinträchtigung der Darmperistaltik sowie Sekretionsstörungen der Verdauungsenzyme (NAIRN und BAMFORD, 1967; KÖHLER, 1973). Nach HELMBOLDT und BRYANT (1971) erkrankten Legehennen durch spezielle Broilerrationen an NE, welches auf das Problem der Überfütterung durch den unterschiedlichen Nährstoffbedarf beider Nutzungsrichtungen hindeutete.
Eiweiß- und kohlenhydratreiche Futtermittel erhöhten die Zahl von *Cl perfringens* Typ A im Ileum (STUTZ und JUDITH, 1976), wobei der Kohlenhydratquelle eine besondere Rolle zukam (EYSSEN und DE SOMER, 1967). Weizen als alleinige zereale Komponente ergab, verglichen mit Maisfütterung, eine Verluststeigerung um das Sechs- bis Zehnfache und vermehrt nekrotische Läsionen, wobei dem technologischen Ablauf des Mahlens ebenfalls ein entscheidender Faktor zufiel (BRANTON et al., 1987, 1995, 1997). Ferner ermittelten KALDHUSDAL und HOFSHAGEN (1992) sowie HOFSHAGEN und KALDHUSDAL (1992) erhöhte ileale *Cl. perfringens*-Konzentrationen und Fälle von subklinischer NE bei Tieren mit einem hohen Gersteanteil in der Futtermischung. Nach WAGNER und THOMAS (1977) sowie DAY und THOMAS (1980) führte auch die Verfütterung eines überdimensionierten Roggenanteils in der Ration zu Wachstumsdepressionen, respektive zum Ansteigen von *Cl. perfringens* bei artefiziell infizierten Hühnerküken, so auch bei TAKEDA et al. (1995). Ein charakteristisches Merkmal dieser Hühner war übermäßige Darmgasbildung, ebenso beschrieben bei HENNIG et al. (1987). Zwar wurde die Hypothese einer erhöhten NE-Krankheitsempfindlichkeit der Tiere durch pflanzliche Polysaccharide wie Roggen-Pektine in den Versuchen von RIDDELL und KONG (1992) nicht bestätigt, dennoch betonten STUTZ et al. (1983a,b,c,d) die Rolle der Kohlenhydratquellen für das Wachstum der Tiere. Bei Substanzen, welche vom Huhn nicht oder nur in geringerem Umfang aufgespalten bzw. resorbiert wurden und somit der bakteriellen Fermentation im Sinne von Nahrungskonkurrenz zur Verfügung standen, ließen sich durch antibakterielle Leistungsförderer bessere Effekte erzielen. Dies galt neben den Pektinen insbesondere für Fructose, deren intestinale Absorption beim Küken verzögert abläuft und somit die Zahl von *Cl. perfringens* im Ileum sowie das Gewicht dieses Darmabschnitts ansteigen ließ (STUTZ und LAWTON, 1984a). Bei Substitution durch Stärke bzw. eine Sojaschrot-Maismehl-Futtermischung verblaßte der Einfluß der Leistungsförderer (EYSSEN und DE SOMER, 1967; VISEK, 1978; STUTZ et al., 1983d, STUTZ und LAWTON, 1984a).
Proteinreichtum führt über die beim Abbau freiwerdenden Ammoniumionen zu einer Alkalisierung des Darminhalts und schafft somit bessere Bedingungen für die Vermehrung des Erregers

(SMITH, 1965; BERNIER et al., 1977; FULLER und COATES, 1983; HILL, 1983). Hierdurch galt die Verabreichung von Fischmehl als günstig für das Gelingen einer experimentellen Infektion (TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY, 1977; PRESCOTT et al., 1978; DAS et al., 1997a). Auch durch eine mit Erbsenmehl angereicherte Futtermischung kam es zu einer mäßigen Erhöhung des Gehalts an *Cl. perfringens* im Dünndarm (BRENES et al., 1989).

2.3.1.3.4.2. Futtermittel als Infektionsquelle

KÖHLER et al. (1974b) fand in 72,5 % der untersuchten Futtermittel aus NE-Beständen *Cl. perfringens*. Mittels serologischer Identifizierung konnte eine Übereinstimmug zwischen Futterisolaten und Keimen aus verendeten Tieren gezeigt werden. Auch MILANOVIC et al. (1981) entdeckten insbesondere in pflanzlichen Futtermittelproben einen hohen Prozentsatz bakterieller Kontaminationen mit zum Teil beträchtlichen Konzentrationen sulfidreduzierender Clostridien, welches für Grünfutter von BÖHNEL et al. (1989) bestätigt wurde. Aus diesen Ergebnissen wurde die Forderung nach einem Grenzwert für *Cl. perfringens* in Futtermitteln gestellt, welcher nach KÖHLER (1971) bei weniger als 10.000 Keimen pro Gramm Futter liegen sollte.
Hieraus konnte schlußfolgernd festgestellt werden, daß kontaminiertes Futter, über welches die Küken *Cl. perfringens* versport aufnehmen, die Hauptinfektionsquelle darstellt. Unter stallklimatischen Mängeln bei Bodenintensivhaltung kann sich der Erreger, einmal mit dem Kot ausgeschieden, dann in der Einstreu oder in kotverschmutzten Futterresten stufenweise stark anreichern, so daß es zu NE-Ausbrüchen kommt. LONG und TRUSCOTT (1976) bezifferten die zur Auslösung der NE notwendige Keimkonzentration mit 10^7 je Gramm Futtermittel, welches nach KÖHLER (1992) in der Praxis selten gegeben war. Ausnahmen bildeten Erdnußextraktionsschrot oder meist verdorbene und nicht richtig erhitzte Eiweißkonzentrate, wie z. B. Fischmehl oder -brei (WIJEWANTA und SENEVIRATNA, 1971). In Tier- und Fleischknochenmehlen kommt es bei sachgemäßer Herstellung nicht zum Auskeimen von Clostridiensporen. Sollten doch erhöhte Keimkonzentrationen festgestellt werden, so sind hierfür sekundäre Rekontaminationen und mangelnde Lagerungshygiene verantwortlich, über wasserfreisetzende Schimmelpilze und Hefen zu einer Erhöhung des a_w-Wertes und somit zur Clostridienvermehrung führend (METTE, 1980; BUSCH, 1982; MAYER, 1989).

2.3.1.3.5. Muskelmagenerosionen und andere Erkrankungen

Als weiterer prädisponierender Faktor wurde das Auftreten von Muskelmagenerosionen vermutet, auf generelle Fütterungs- und Haltungsmängel hindeutend (FABER, 1964; HARRY und TUCKER, 1976; KUBENA et al., 1976; JOHNSON und PINEDO, 1971; TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY, 1977; BARNES et al., 1972; KÖHLER et al., 1977). Hierbei kam es zu einer vierfachen Steigerung der NE-Verluste bei simultanem Auftreten beider Erkrankungsspitzen (KÖHLER, 1992). FOSSUM et al. (1988) vermuteten in *Cl. perfringens* Typ A die Haupttodesursache der mit Magenerosionen verendeten Tiere, ohne jedoch die primäre Entstehung der Magenveränderungen erklären zu können. Weiterhin wurden Geflügelpocken, Proventriculitis und Urikämie (GARDINER, 1967) sowie Muskelmagenulzera der Jungmasthühner (HALAMA, 1973) als mit der NE vergesellschaftet aufgetretene Erkrankungen diagnostiziert.

2.3.1.4. Klinik

Obwohl bei Zuchttieren auch subakute bis chronische Verlaufsformen beschrieben wurden (PARISH, 1961a; KÖHLER et al., 1974a), verendeten die meisten Hühner nach akutem bis perakutem Verlauf innerhalb weniger Stunden. Die Letalitätsrate bei erkrankten Tieren betrug fast ausschließlich 100%, Heilungen waren selten. Die Inkubationszeiten differierten von 72 Sunden bis etwa 14 Tage (BALAUCA et al., 1976; LONG und TRUSCOTT, 1976; VISSIENNON, 1990).

Meist fielen erkrankte Tiere durch mehr oder weniger starke und relativ unspezifische Krankheitsbilder auf, auch war häufig ein schlechter Gesundheitszustand der ganzen Herde ersichtlich (KÖHLER et al, 1974a). An klinischen Symptomen traten Bewegungsunlust, Apathie, Somnolenz, Inappetenz bis Anorexie, Abmagerung, Durst, gesträubtes Gefieder, gesteigertes Wärmebedürfnis sowie bläuliche Kammspitzen auf. Die Beschaffenheit der Fäzes reicht von dunkeltrockenem Kot mit teilweisen Blutbeimengungen bis zu wässrig-schleimigem Durchfall, übelriechend und von weißlich-grüner bis bräunlich-rötlicher Färbung, teilweise urathaltig. Das Diarrhoegeschehen gestaltete sich, wenn überhaupt vorhanden, auch in Intensität und zeitlichem Auftreten different, war aber dann unmittelbar vor dem Auftreten von Todesfällen am häufigsten anzutreffen (PARISH, 1961a; NAIRN und BAMFORD, 1967; BAINS, 1968; HELMBOLDT und BRYANT, 1971; KÖHLER et al, 1974a; AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT, 1977a,b; HE, et al., 1981; DAS et al., 1997a). SHANE et al. (1985) beobachteten *sub finem* eine sternale Lage der Tiere, WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971) Paralysen und Tremor.
Oft trat das Ende auch ohne vorherig erkennbare Symptome ein (KWATTRA und CHAUDHURY, 1976; SHANE et al., 1985), welches dadurch bestätigt wurde, daß nach der Merzung klinisch auffälliger Tiere noch eine erhöhte Verlustrate zurückblieb. Ein vermindertes Körpergewicht verendeter Hühner lies den Schluß auf mehrtägige Krankheitsdauer zu (KÖHLER et al., 1977).

2.3.1.5. Pathologisch-anatomische Veränderungen

Während des akuten Verlaufs entwickelte sich nach PARISH (1961a) bei schwer erkrankten Tiere diffuse Hyperämie des Unterhautgewebes, FUKATA et al. (1988) beschrieben subkutane Ödeme. Nach Eröffnung des Tierkörpers zeigten sich am mittleren und hinteren Jejunum die markantesten Veränderungen. Die Darmwand der betroffenen Abschnitte war verdickt, ödematisiert, unelastisch, brüchig und erschien wie gekocht. Tiefgreifendere Nekrosen hinterließen oft eine Querstreifung. Als pathognomonisch gelten großflächige, trockene, kleieartige, gelb-braune bis gelb-gallegrüne, diphtheroid-nekrotische Schleimhautbeläge, welche unter Umständen das Lumen gänzlich ausfüllen können. Der sonstige Darminhalt war grün-gelblich bis bräunlich oder schmutzig rot, mit Gasblasen durchsetzt und von unangenehmen Geruch. Die Grenze zwischen entzündeten und unveränderten Abschnitten stellte sich meist scharf dar. Duodenum, Ileum und Zäkum wiesen mehrfach nur Verdickungen und Rötungen, aber keine Nekrosen der Darmwand auf. Möglicher blutiger Inhalt der Blinddärme fand seinen Ursprung im Dünndarm (PARISH, 1961a; BAINS, 1968; KÖHLER et al., 1974a; KWATRA und CHAUDHURY, 1976; AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT, 1977a,b; TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY, 1977; HE et al., 1981; SHANE et al., 1985; FUKATA et al., 1988). Bei LONG (1974) häuften sich die Läsionen zwar im Jejunum, waren aber auch im kompletten Dünndarm und in den Blinddärmen zu verzeichnen.
Während es bei Legehennen und Broilern hauptsächlich zu nekrotischen bzw. hämorrhagisch-nekrotischen Veränderungen kam, wiesen Küken oft Hämorrhagien auf, welche, auch die vorderen Dünndarmbereiche betreffend, von Petechien, Ecchymosen, Sugillationen bis zu diffusen subserösen Blutungen variierten. Die Wand dieser stark dilatierten Abschnitte war ödematisiert, der Inhalt dünnflüssig, blutig verfärbt, mit Gasblasen durchsetzt und von unangenehmem Geruch (KÖHLER et al., 1974a). Bei Mischinfektionen mit Kokzidien entstanden neben den nekrotisierenden auch ulzerative bzw. katarrhalisch-hämorrhagische Veränderungen (BALAUCA, 1976; BALAUCA et al., 1976; SHANE et al., 1985) bzw. verlagerte sich der Ort der Entzündung an die von den Parasiten zur Vermehrung bevorzugten Darmanteile.
Das Mesenterium wies sulzig-ödematöse Veränderungen und Verdickungen auf. In einer Vielzahl der Fälle kam es zu einer Peritonitis mit Verklebungen des Peritoneums und der Darmschlingen durch serofibrinöse Exsudate. Aszites wurde in einigen Fällen beobachtet. Die mesenterialen Blutgefäße waren stark injiziert (KÖHLER et al., 1974a; FRAME und BICKFORD, 1986). Kongestionen der Leber, verbunden mit Brüchigkeit, zahlreichen stecknadelkopfgroßen Nekroseherdchen und fettiger Degeneration, traten oft auf, dergleichen eine Dilatation der prall gefüllten Gallenblase (PARISH, 1961a; BAINS, 1968; WIJEWANTA und SENEVIRATNA, 1971; KÖHLER et

al., 1974a; BALAUCA et al., 1976; SHANE et al., 1985). FRAME und BICKFORD (1986) beobachteten zusätzlich eine Atrophie der *Bursa Fabricii*, BARTALOS et al. (1976) Nierenerweichung.
Chronisch erkrankte Tiere magerten ab, die Muskulatur war blaß und ödematisiert. Ebenfalls zeigten sich subkutane Ödeme. In Jejunum und Ileum fanden sich grau verfärbte, gedehnte Darmabschnitte mit Wandverdickung und Verlust der Zottenflexibilität. Die Leber war verkleinert, kongestiv und mit Aufhellungen unregelmäßig gesprenkelt, die stark erweiterte Gallenblase mit viskösem Inhalt gefüllt. Die Milz zeigte sich als ein verschrumpeltes Rudiment, gleiches galt bei Hähnen für die Testikel. Die Herzmuskulatur erschien blaß und von vermindertem Tonus, mit gelegentlichen weißen Flecken auf dem Epikard. Leichte Nierenstauungen waren in einigen Fällen zu verzeichnen (PARISH, 1961a; KÖHLER et al., 1974a).

2.3.1.6. Pathologisch-histologische Veränderungen

2.3.1.6.1. Pathologisch-histologische Veränderungen am Darm

PARISH (1961a) unterschied zwischen akuter und chronischer Verlaufsform der NE, wobei erstere fast ausschließlich den Darm betraf. Im frühen Stadium der akuten Form waren die *Villi intestinales* teilweise oder komplett vom Epithel entblößt, im Lumen zeigten sich massenhaft Zelldetritus. In der *Lamina propria mucosae* herrschte kapilläre Hyperämie vor, während einige der größeren Gefäße, auch die *Tela submucosa* betreffend, von Thromben verstopft waren. Im späten Stadium kam es dann zu den charakteristischen Koagulationsnekrosen, welche das Bild dieser fibrinös-diphtheroiden bis nekrotisierenden Enteritis prägen. Neben Ödematisierung von Schleimhaut und Muskelschicht, Epithelzelldesquamation sowie diffusen Zottenspitzennekrosen führten die Veränderungen bis hin zur völligen Zerstörung der Zottenstruktur. Die nekrotischen Herde reichten bis in die *Tunica muscularis intestini*. Die im Lumen befindliche amorphe, eosinophile Masse setzte sich aus untergegangenem Zottenmaterial, Fibrin und Erythrozyten zusammen, umgeben von massenhaft grampositiven Stäbchen. Die Schwere der Veränderungen richtete sich nach dem Alter der Tiere sowie dem Darmabschnitt (NAIRN und BAMFORD, 1967; HELMBOLDT und BRYANT, 1971; BERNIER et al., 1974a; LONG, 1974; BALAUCA et al., 1976; KWATTRA und CHAUDHURY, 1976; LONG und TRUSCOTT, 1976; BERNIER et al., 1977; AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT, 1977a,b; FRAME und BICKFORD, 1986; FUKATA et al., 1988).
Der Nachweis von *Cl. perfringens* gelang in den meisten Fällen ausschließlich aus Exkrementen oder dem Darminhalt. Allerdings isolierten WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971) den Erreger zugleich aus Leber und Herzblut. Auch BICKFORD (1971) sowie MAXEY und PAGE (1977) fanden *Cl. perfringens* in Leber und Darm, wobei allerdings nicht immer ein Zusammenhang zwischen NE und Erregerisolierung gegeben war (COWEN et al., 1987).
Eine geringe leukotaktische Zellmigration in die Darmmukosa verzeichnete PARISH (1961a). Bei AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT (1977a,b) verstärkten sich mit den Läsionen auch die mononukleären Zellinfiltrate in der Propria, insbesondere an den geringgradig vorhandenen Regenerationszonen. Heterophile Granulozyten waren nur vereinzelt anzutreffen, gegenteilig bei LONG (1974).
Auch die von KALDHUSDAL und HOFSHAGEN (1992) untersuchten Darmproben wiesen an den geringfügig ausgeprägten, makroskopisch veränderten Schleimhauteinsenkungen Nekroseanzeichen auf. In deren Umgebung kam es ebenfalls zu Gefäßerweiterungen und heteropiler Infiltration. Die Veränderungen selbst waren mit großen, grampositiven Stäbchen bedeckt.
Eine zystisch entzündliche Erweiterung der Lieberkühn´schen Krypten beschrieben HELMBOLDT und BRYANT (1971), KWATTRA und CHAUDHURY (1976) sowie BROUSSARD et al. (1986), wobei erstere Autoren dieses Bild auch ohne NE im Sinne einer jejunalen zystischen Enteritis beschrieben, eine mildere Erkrankungsform darstellend.
Bei der chronischen Form der NE (PARISH, 1961a) verschmolzen die einstmals scharf abgegrenzten Entzündungsgebiete. Die anfängliche Hyperämie bildete sich zurück. In späteren Stadien waren die Zotten zu einem nekrotischen Stromafragment ohne erkennbare Zellkerne verkümmert oder verschwanden ganz. Es konnte keine Leukozyteninfiltration mehr nachgewiesen werden. Am Ende waren alle Schichten der Schleimhaut involviert, von welcher

werden. Am Ende waren alle Schichten der Schleimhaut involviert, von welcher ein kernloses nekrotisches Gewebe zurückblieb, das jedoch in größerem Umfang seine ursprüngliche Form beibehielt. Das umgebende Mesenterium war ödematisiert und in den Gefäßen ließen sich Thromben nachweisen. Die Blinddärme waren weitaus weniger einbezogen. Zwar unterlag das lymphoide Gewebe einer starken Degeneration, aber die Falten und kurzen Zotten der Schleimhaut waren nur unwesentlich betroffen.

2.3.1.6.2. Pathologisch-histologische Veränderungen an anderen Organen

Generell verstärkten sich mit der Dauer der NE die pathologisch-histologischen Veränderungen an anderen Organen, am ausgeprägtesten bei der chronischen Verlaufsform. Besonders auffällig war hierbei die Leber. Von den Aufzweigungen der *Vena porta* beginnend, kam es zu konfluierenden Nekroseherden, welche einen Großteil des Leberparenchyms einnahmen und teilweise nur noch nahe der Oberfläche intaktes Gewebe zurückließen. Diese paravaskulären Veränderungen sind charakteristisch für hämatogene Toxinausbreitung im Sinne einer Enterotoxämie. Ebenfalls kam es zur Aktivierung von Kupfferschen Sternzellen. Die Anwesenheit toxischer Substanzen in der Peritonealhöhle verursachte zusätzlich Oberflächennekrosen. Der Parenchymuntergang in der Leber trat sowohl vergesellschaftet mit entzündlicher Infiltration als auch ohne auf (PARISH, 1961a; NAIRN und BAMFORD, 1967; BALAUCA, 1976; KWATTRA und CHAUDHURY, 1976; FRAME und BICKFORD, 1986; SHANE et al., 1985). LOVLAND und KALDHUSDAL (1999) sahen eine enge Korrelation zwischen *Cl. perfringens*-assoziierter Hepatitis und NE. Diese Leberveränderungen sollten somit bei der Fleischbeschau ein Monitoring des NE-Geschehen ganzer Bestände ermöglichen.
GLAVITS et al. (1986) beschrieben das Vorkommen einer Hepatitis mit charakteristischen Erythrozytensynzytien. Nach ONERKA et al. (1990) spielte der Erreger durch Hervorbringen einer intrahepatischen septischen Cholestase eine Rolle bei der Entstehung einer fibrosierenden Cholehepatitis. BERNIER et al. (1974a) und BALAUCA (1976) wiesen auf Nephrosen bzw. intestitielle Nephritiden hin, PARISH (1961a) auf kleine, diffuse, kortikale Nierennekroseherde bei chronisch erkrankten Tieren. Ebenfalls war die Milz verkleinert und nur noch mit Resten lymphoiden Gewebes durchzogen, wobei mit der Leber vergleichbare Nekrosen auftraten. Die Hautgefäße erschienen, besonders neben den Papillen der Federfollikel, z.T. stark hyperämisch.
Neben der Milz fanden GLÁVITS et al. (1989) Lymphozytendepletion und -nekrosen auch in anderen Lymphoidorganen: der *Bursa Fabricii* und den *Peyerschen* Platten. Weiterhin wurden Nekrosen im Zytoplasma der Sekretionsepithelzellen der Pankreas-Acini beobachtet. KWATTRA und CHAUDHURY (1976) stießen in einem Fall auf Meningoenzephalitis und endokardiale Fibrinablagerungen. Myokardiale Degeneration erkannte BALAUCA (1976). Das myeloplastische Mark im Femur war verschwunden, nur vereinzelt fanden sich Erythrozyten und nicht zu differenzierende Riesenzellen. Hämatologisch schlug sich dieser Befund in einer starken Leukopenie und Abnahme des Hämatokrit-Wertes nieder (PARISH, 1961a).
AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT (1977a,b,c) beobachteten insbesondere Erythrozytenveränderungen bis hin zur Zytolyse im Blut moribunder Tiere. Deren Abbau erfolgte verstärkt durch Kupffersche Sternzellen und Milz-Histiozyten. Somit konnte neben den Darmalterationen auch eine systemische Erythrozytenschädigung mit nachfolgender Anoxie als Todesursache bestimmt werden, welches gleichzeitig die Erkrankung als Enterotoxämie charakterisierte. Ebenfalls erbrachten die Autoren über eine selektive Inaktivierung von θ-Toxin den Beweis des kausalen Zusammenhangs zwischen α-Toxin und CPE. In den Versuchen von FUKATA et al. (1988) überlebten nur diejenigen Küken, deren Inokulationsflüssigkeit mittels Anti-Alphatoxin-Serum neutralisiert wurde.

2.3.2. *Clostridium perfringens* Typ A-Enterotoxämie ohne NE

Abweichend von den bisher beschriebenen Auswirkungen einer *Cl. perfringens* Typ A-Enterotoxämie ergab sich bei VISSIENNON (1990) und VISSIENNON et al. (1994a,b, 1996) ein bis dahin noch nicht beschriebenes Krankheitsbild.
Die intraduodenal infizierten Hühnchen zeigten als Leitsymptom profusen, wäßrigen Durchfall. Dieser wurde häufig und im Strahl abgesetzt, wodurch es zur Durchnässung und Verschmutzung des gesamten Federkleides aller Tiere kam. Später traten respiratorische Störungen mit Bradypnoe und Schnappatmung auf. Der Tod folgte unter Krämpfen in Seitenlage.
Die mäßig genährten Tiere zeigten keine makroskopischen Darmveränderungen. Der wenige Kot war von wäßriger Konsistenz, oft mit Gasblasen durchsetzt und gelblich-rot bis grünlich gefärbt, die mesenterialen Blutgefäße stark injiziert. Es traten Anzeichen einer schweren Herz-Kreislauf-Störung auf: Hyperämie von Leber, Milz, und Nieren einiger sowie Lungenödem aller Tiere. Weitere Befunde waren Dilatation der Gallenblase und Viszeralgicht.
Auch histologisch konnten keine Schleimhautnekrosen bzw. Hämorrhagien festgestellt werden. Die *Tunica mucosa intestini* war insgesamt gut erhalten. Eine Adhäsion des Erregers an die Mikrovilli bzw. eine Invasion in die Schleimhaut konnte nicht beobachtet werden. Es wurden als sogenannte Kryptenabszesse bezeichnete Ansammlungen polymorphkerniger Leukozyten und amorpher Substanz beschrieben.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen verdeutlichten die epitheliotoxischen Auswirkungen des α-Toxins: Untergang der Mikrovilli, Verdichtung, Verfilzung bzw. Auflösung des Terminalgespinstes, starke Vesikulation des Grundplasmas und Bildung von sich ablösenden Zytoplasmablasen (*bleb formation*). Offensichtlich waren ausgeprägte Mitochondrienschäden an sonst intakten Epithelzellen der basalen Zottenhälften und der *Glandulae intestinales*, ebenso Erweiterungen des endoplasmatischen Retikulums. Derartig ultrastrukturell geschädigte Enterozyten lösten sich aus dem Epithelverband. Die Zottenkapillaren waren stark mit Erythro- und weniger mit Granulozyten gefüllt. Eine Schädigung des Kapillarendothels am Darm trat hingegen nicht auf. Eine geringgradige Leukozytenemigration in die Darmmukosa deutete auf eine geringe Leukotaxis des α-Toxins hin.
Die ultrastrukturellen Veränderungen anderer Organe äußerten sich hauptsächlich in Mitochondrienschäden der Hepatozyten, der renalen Tubulusepithelien und der Kardiomyozyten. Bei einigen Hepatozyten waren deutliche Kernveränderungen zu beobachten. In Leber und Niere traten zytoplasmatische Schwellungen des Kapillarendothels auf.
Durch Mitochondrienschäden negativ beeinflußte energieabhängige Resorptions- und Sekretionsvorgänge dürften bei der Pathogenese des Durchfalls mit weitgehend erhaltenem Oberflächen- und Drüsenepithel eine große Rolle gespielt haben, da sich vorwiegend funktionelle Veränderungen einstellten. Da keine Bakteriämie oder Septikämie vorlag, konnte das Autreten der lokalen Diarrhoe und der generalisierten Allgemeinstörungen auf die Vermehrung der Erreger im Darminhalt, die Toxinbildung und enterale Resorption sowie die Wirkung der Toxine, insbesondere des Alphatoxins, zurückgeführt werden. Der Tod der Küken wurde demnach durch den infektiös-toxischen Durchfall sowie durch enterotoxämischen Schock hervorgerufen.

2.3.3. Reproduzierbarkeit der *Clostridium perfringens*-Enterotoxämie

Über die Reproduzierbarkeit der CPE durch Infektionsversuche mit *Cl. perfringens* liegen unterschiedliche Berichte vor, sowohl in den eingesetzten Verfahren als auch im Erfolg. Hierzu kann festgestellt werden, daß sowohl stammspezifische Erregereigenschaften als auch das Vorhandensein oder Fehlen prädisponierender Faktoren entscheidende Rollen gespielt haben dürften, wie auch durch DAS et al. (1997a) aufgeführt.

2.3.3.1. Orale und intraingluviale Applikationsmöglichkeiten

Durch eine alleinige orale oder intraingluviale (*ingluvies* [lat.] = Kropf) Instillation vegetativer Keime von *Cl. perfringens* konnte die Erkrankung meist nicht sicher reproduziert werden (BALAUCA, 1976; BALAUCA et al., 1976; LONG und TRUSCOTT, 1976; SHANE et al., 1985; COWEN et al., 1987; VISSIENNON et al., 1994a). Ausnahmen bildeten hierbei GEORGE et al. (1982), KLING und QUARLES (1995) sowie DAS et al. (1997a) mit bis zu 50%iger Mortalitätsrate unter den Versuchstieren. Nach einer zusätzlichen oralen Gabe von Kalk, Natriumbikarbonat und Opium verzeichneten PARISH (1961c) und BERNIER et al. (1977) Mortalitätsraten von 25 bzw. 66 %. Erfolge erzielten auch WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971) nach Verfüttern von Darminhalt und Intestinalmucosa verstorbener Tiere sowie daraus angezüchteten Clostridienkulturen. TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY (1977) postulierten drei mögliche Erregereigenschaften für eine erfolgreiche orale Infektion: eine erhöhte Passagegeschwindigkeit der Clostridien durch die Mägen, die Ausbildung einer Resistenz gegen den unvorteilhaften pH-Wert und/oder eine rapide Vermehrung bei Erreichen des Dünndarms. Bei FUKATA et al. (1988) blieb die Inokulation von *Cl. perfringens*-Vollkulturen ohne Auswirkungen auf konventionell gehaltene Tiere, während SPF-Küken starben.
Die Erklärung für das Mißlingen von Infektionsmodellen lag wahrscheinlich in der höheren Empfindlichkeit der vegetativen Bakterien gegenüber dem niedrigen pH-Wert im Magen der Tiere bzw. einem Einwirken gastrischer Verdauungsenzyme (VISSIENNON, 1990). All dies wird bei der auch dem natürlichen Infektionsweg entsprechenden Sporenaufnahme umgangen. Bei gleichzeitiger oraler Gabe von Sporen, Toxin und vegetativen Formen von *Cl. perfringens* konnten bis zu 62,8 % Verluste erreicht werden (BALAUCA et al., 1976). Aus NE-Beständen stammende Eistreu führte ebenfalls zum Ausbruch der Erkrankung (MAXEY und PAGE, 1977; WICKER et al., 1977; HAMDY et al., 1983), wobei letztere Autoren die höchste Verlustrate mit 10,5 % verzeichneten. COWEN et al. (1987) erreichten selbige Werte durch Futtermittelinfektion und infizierte Einstreu. Aber auch eine singuläre orale Toxinapplikation führte zu schweren Läsionen und Todesfällen (FUKATA et al., 1988).
Weiterhin beschrieben noch LONG und TRUSCOTT (1976), TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY (1977), PRESCOTT et al. (1978), PRESCOTT (1979), SHANE et al. (1984b, 1985) sowie BRENNAN et al. (1996) Reproduktionsversuche mittels Vermischen von *Cl. perfringens*-Vollkulturen mit dem Futter, wobei Morbiditätsraten von 66,5 % und Verluste von 32 % erreicht wurden.
KALDHUSDAL et al. (1999) betonten allerdings, daß nicht die alleinige Verlustrate das Gelingen eines NE-Infektionsmodells verkörpert. Die Erfassung und Beurteilung von Därmläsionen an zufällig ausgewählten Hühner sollte als Bewertungskriterium vor der reinen Mortalität liegen.

2.3.3.2. Intraduodenale Applikationsmöglichkeiten

AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT (1977a,b,c) schufen chirurgisch einen intraduodenalen Zugang. Unter Umgehung der für die Manifestation ungünstigen pH-Werte in Drüsen- und Muskelmagen konnte somit bei jedem Küken und ausreichender Infektionsdosis NE reproduziert werden. Gleiches gelang mittels intraduodenaler Toxinapplikation.
Diese Ergebnisse konnten von VISSIENNON (1990) nicht bestätigt werden, wobei fehlender Toxinnachschub als Ursache für das Ausbleiben von Erkrankungserscheinungen vermutet wurde. Die hier praktizierte, nichtchirurgische intraduodenale Applikation vegetativer Keime von *Cl. perfringens* Typ A führte mehrfach zum Krankheitsbild der Enterotoxämie ohne NE im gesamten Versuchsbestand. Eine ebenso durchgeführte Sporeninokulation erbrachte eine schwächere Symptomatik, jedoch auch bis zu 60 % Mortalitätsrate.

2.3.4. Medikamentelle Bekämpfung

Hinsichtlich einer Therapie mußte festgestellt werden, daß sich, bedingt durch den allgemein akuten Verlauf und die Schwere dieser Erkrankung, kaum Erfolge erzielen ließen. Sollte allerdings bei der Sektion verendeter Küken eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, waren metaphylaktische Antibiotikagaben auf Bestandsebene erfolgreich (VISSIENNON, 1990; KÖHLER, 1992; WIERUP, 1998). Nach KÖHLER et al. (1974a) muß eine Behandlung so früh wie möglich erfolgen. Bei zu kurzem Einsatz bzw. unwirksamen Mitteln ist eine zweite, noch gravierendere Verlustspitze wahrscheinlich.
Eine wichtige Möglichkeit der prophylaktischen Verringerung von *Cl. perfringens* im Darmkanal besteht in der Anwendung wirksamer antibiotischer Futtermittelzusatzstoffe. Deren Einfluß auf das Krankheitsgeschehen der NE zeigte MCKAY (1970), welcher über ein Ansteigen der NE-Inzidenz in England durch einen landesweiten Wirkstoffwechsel berichtete. Auch JYLLING und MØRCH (1969) bezifferten ein solches Ereignis in Dänemark mit dem Sechsfachen der normalen Verluste.
Gegen *Cl. perfringens* erwiesen sich in der Vergangenheit insbesondere Penicilline als erfolgreich (NAIRN und BAMFORD, 1967; SMITH, 1972; POWELL et al., 1974; LONG und TRUSCOTT, 1976; HE et al., 1981; DAS et al., 1997a), ebenso Oxytetracyclin (JYLLING und MØRCH, 1969), Chlortetracyclin (CYGAN, 1987; DAS et al., 1997a), Erythromycin (VOGEL, 1975), Thiopeptin (OHE und ARAKAWA, 1975), Lincomycin (MAXEY und PAGE, 1977; TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY, 1977; HAMDY et al., 1982) und Chloramphenicol (ARAKAWA und OHE, 1975). KÖHLER et al. (1974a) wiesen auf Furazolidon und Tylosin hin. Dieses Makrolid-Antibiotikum gilt heute als Mittel der Wahl (WIERUP, 1998). Ebenfalls frequent und mit Erfolg wurde Bacitracin eingesetzt (NAIRN und BAMFORD; 1967; TRAMEL et al., 1975; WICKER et al., 1977; PRESCOTT at al., 1978; PRESCOTT, 1979; STUTZ et al., 1983b,d; STUTZ und LAWTON, 1984a; BROUSSARD et al., 1986; ROSEN, 1991; KLING und QUARLES, 1995; BRENNAN et al., 1996). Aus der Gruppe der Nitroimidazole kam experimentell Metronidazol zur Verwendung (DAS et al., 1997a).
Bei gleichzeitiger Kokzidieninfektion war eine Kombination mit Antikokzidia unerläßlich, wie z.B. Bacitracin und Zoalen (MØRCH, 1973), Chloramphenicol und Amprolium bzw. Ethopabat (ARAKAWA und OHE, 1975), Bacitracin und Amprolium (BROUSSARD et al., 1986).
Weitere Bedeutung erlangten die Leistungsförderer Avoparcin, Virginiamycin sowie Avilamycin und die Antikokzidia Monensin und Narasin, auf welche aber, da in der eigenen Arbeit eingesetzt, an anderen Stellen noch mehrfach eingegangen werden soll. Eine Zusammenstellung der zur Bekämpfung bzw. Eindämmung der NE eingesetzten antibakteriellen Substanzen befindet sich in Anlage 2.

2.3.5. Nekrotisierende Enteritiden anderer Vogelspezies

Neben den Hühnern tritt die NE durch *Cl. perfringens* auch noch bei Puten *(Meleagris gallopavo*) auf. Zur höchsten Krankheitshäufigkeit kommt es von der 6. bis 11. Woche, wobei männliche Tiere empfindlicher reagieren. Ähnlich den Hühnern spielen Kokzidien eine entscheidende, krankheitsbegünstigende Rolle (GAZDZINSKI und JULIAN, 1992; DROUAL et al., 1994, 1995). Der Erreger führte auch über Dottersackinfektionen mit anschließender Hepatitis zu großen Verlusten bei Jungputen (ELEANZER und HARREL, 1976). Außerdem berichteten STUVE et al. (1992) sowie HOFSHAGEN und STENWIG (1992) über *Cl. perfringens* Typ A-bedingte nekrotisierende Darmentzündungen bei norwegischen Auerhühnern (*Tetrao urogallus*) in Farmhaltung.
Bei wildlebenden Vogelarten konnte *Cl. perfringens* als einer der am häufigsten aus dem Darm zu isolierenden Keime beobachtet werden, wobei z.B. bei Graureihern (*Ardea cinerata*) höchste Keimkonzentrationen bei klinisch unauffälligen Jungtieren auftraten. Dies läßt den Schluß zu, daß die Erreger eher als ein Bestandteil der physiologischen Darmflora zu betrachten sind und ohne prädisponierende Faktoren für diese Vogelart keine Gefahr darstellen (GLÜNDER, 1989). Während aasfressende Greifvögel, welche über die Nahrung sicher oft in Kontakt mit dem Erre-

ger gelangen, eine gewisse Resistenz besitzen dürften, berichten KÖHLER und BAUMGART (1970) über tödliche Gastroenterotoxämien bei Habicht (*Accipiter gentilis*) und Turmfalke (*Falco timunculus*), aus *Cl. perfringens* Typ A-kontaminiertem Futterfleisch resultierend.

2.4. Antimikrobielle Leistungsförderer

2.4.1. Definitionen und rechtliche Bestimmungen

In nahezu allen Bereichen der Tierproduktion kommt es zum Einsatz sogenannter Futtermittelzusatzstoffe. Nach der Richtlinie 70/524 EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung vom 23. November 1970 sind Zusatzstoffe: „Stoffe, die geeignet sind, bei Verwendung in Futtermitteln deren Beschaffenheit oder die tierische Erzeugung zu beeinflussen." Das deutsche Futtermittelgesetz vom 02. Juli 1975 in seiner Neufassung vom 02. August 1995 definiert Zusatzstoffe in § 2 Abs. 1 Nr. 2 als „Stoffe, die dazu bestimmt sind, Futtermitteln zur Beeinflussung ihrer Beschaffenheit oder zur Erzielung bestimmter Eigenschaften oder Wirkungen, insbesondere zur Beeinflussung von Aussehen, Geruch, Geschmack, Konsistenz oder Haltbarkeit, zu sonstigen technologischen Zwecken oder aus ernährungsphysiologischen oder diätetischen Gründen, zugesetzt zu werden; ferner Stoffe, die durch die Rechtsverordnung nach § 4 Abs. 1 Nr. 3 Buchstabe b als Zusatzstoffe zugelassen sind: Stoffe, die zur Verhütung bestimmter, verbreitet auftretender Krankheiten von Tieren vorgesehen sind."
Gemeint sind hierbei Ergänzungsstoffe mit Nährstoffcharakter (z.B. Aminosäuren, NPN-Verbindungen, Mineralstoffe, Spurenelemente oder Vitamine), nicht nutritiv wirksame Hilfsstoffe (z.B. Preß-, Fließ- und Aromastoffe, Emulgatoren, Farb- und Pigmentstoffe, Wachstums- und Leistungsförderer) sowie prophylaktisch wirksame Pharmaka, z.B. Kokzidiostatika (GREIFE und BERSCHAUER, 1988).
Die Zulassung von Leistungsförderern erfolgt auf dem Gebiet der Europäischen Gemeinschaft als Folge eines nationalen Antrags eines Mitglieds und auf der Grundlage der „Richtlinie 87/153/EWG des Rates vom 16. Februar 1987 zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung". Hierbei sind hohe Anforderungen zu erbringen: Untersuchung zu Toxikologie und Pharmakologie (pharmakologisches Profil, akute, subakute und chronische Toxizität, Teratogenität, Mutagenität und antigene Eigenschaften), Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung, Methoden zur Bestimmung von Rückständen im tierischen Gewebe, Rückstandsanalytik) und Ökologie (Resistenzentwicklung, Schicksal der Ausscheidungsprodukte, Abbau im Boden und Wasser, Einfluß auf Algen und Fische, Einfluß auf Pflanzen, Einfluß auf Organismen in Bio- und Kläranlagen). Somit soll gewährleistet werden, daß die eingesetzten Stoffe sowohl den versprochenen, zootechnischen Nutzen erbringen als auch für Mensch und Tier unschädlich sind. Letztendlich stellt die Zulassung eine wissenschaftlich vertretbare Nutzen-Risiko-Relation dar, bei welcher vom rezenten Erkenntnisstand ausgegangen wird. Allerdings macht sich eine Neubewertung der Einzelstoffe bei aufkommenden Verdachtsmomenten unumgänglich (ENTEL, 1986; GREIFE und BERSCHAUER, 1988; GROPP und SCHUHMACHER, 1994). Auch die Erstzulassung einiger Stoffe aus den 70er Jahren erfordert einen wissenschaftlichen Review-Prozess (BfT, 1998b). International bestehen auf dem Gebiet der Geflügelhaltung zum Teil erhebliche Unterschiede unter den zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (ANONYM, 1996).
Die Zulassung, Verwendung, Abgabe, Kennzeichnung und Fütterungsbeschränkung von Zusatzstoffen sowie die Kennzeichnung von Vormischungen werden national in der Neufassung der Futtermittelverordnung vom 11. November 1992, speziell im vierten Abschnitt „Zulassung und Verwendung von Zusatzstoffen" und fünften Abschnitt „Abgabe und Kennzeichnung von Zusatzstoffen und Vormischungen", umfassend geregelt, wobei zugelassene Zusatzstoffe in der Anlage 3 der o.g. Verordnung aufgelistet sind. Hierbei werden klare Festlegungen zur chemischen Bezeichnung und Beschreibung, den Anwendungsbereichen bezüglich Tierart und Tieral-

ter, den Minimal- und Maximalkonzentrationen im Mischfuttermittel, zu Wartezeiten und Deklarationsvorschriften getroffen. Unter den Nummern 1 und 7 finden sich die Leistungsförderer bzw. Zusatzstoffe zur Verhütung der Histomoniasis und der Kokzidiose. Die Beschreibungen der nach Erlaß der Verordnungen (EG) Nr. 2821/98 der Kommission vom 17. Dezember 1998 sowie Nr. 2788/98 der Kommission vom 22. Dezember 1998 noch zugelassenen antimikrobiellen Leistungsförderer Avilamycin, Flavophospholipol, Monensin-Natrium und Salinomycin-Natrium sind in Anlage 4 dieser Arbeit aufgelistet.
Für Leistungsförderer und Antikokzidia ist vorgeschrieben, daß sie nur von einem anerkannten Betrieb hergestellt und nur an einen anerkannten Vormischbetrieb geliefert werden dürfen. Vormischungen mit diesen Substanzen dürfen letztendlich nur von anerkannten Herstellern von Mischfuttermitteln erworben und verarbeitet werden (PETERSEN, 1994).
Hinsichtlich veterinärmedizinischer Aufgaben muß betont werden, daß antimikrobielle Leistungsförderer nicht dem Arzneimittelgesetz bzw. der direkten Zuständigkeit des Tierarztes unterliegen. Sie dürfen als sogenannte Werkstoffe in der Tierernährung vom Tierarzt weder verschrieben noch ihr Einmischen im Mischbetrieb angeordnet werden. Ihre Abgabe fällt nicht unter das Dispersierrecht. Im Gegensatz zu Arzneimitteln ist eine Umwidmung oder ein Überschreiten der festgesetzten Dosierungen nicht erlaubt (PETERSEN, 1994; RICHTER et al., 1996).
Zusammenfassend stellen antimikrobielle Leistungsförderer bestimmte, nicht zu den direkten Nährstoffen gehörende, antibakterielle, medizinische Substanzen dar, welche in Spurenquantitäten und nicht zu therapeutischen Zwecken an gesund erscheinende Nutztiere verabreicht werden. Ziel dieser Applikation ist das Erreichen spezifischer Auswirkungen auf ernährungsphysiologische und ökonomische Parameter bei Produktion und Reproduktion in einem definierten Ausmaß (ROSEN, 1995).

2.4.2. Allgemeine Betrachtungen zu Leistungsförderern

Über Einsatzmöglichkeiten und ökonomischen Nutzen von Antibiotikaverabreichungen aus *nutritiven* bzw. *nutrispektiven* (BICKEL, 1983) Aspekten liegen eine Unzahl von Versuchen und Publikationen vor, welches die Angaben zum Datenmateriel von ROSEN (1991) eindrucksvoll belegen. Die hierbei Verwendung findenden Konzentrationen betragen je nach antibakterieller Substanz und Tierart etwa 10 bis 2 % der möglichen therapeutischen Dosen (WANNER, 1999).
Hinzu kommen weiterhin positive Auswirkungen auf ethische und ökologische Probleme der Tierhaltung, so daß GROPP und SCHUHMACHER (1994) eine diesbezügliche Verbindung zwischen den drei Elementen Ökonomie, Ökologie und Ethik herstellten.

2.4.2.1. Ökonomische Aspekte und erwartbare Effekthöhe

Die erste Erwartung der Landwirte in antibakterielle Leistungsförderer ist die Effizienzsteigerung in der Tierproduktion, sowohl Zucht als auch tierische Produkte betreffend. Von Bedeutung sind allgemein verminderte Aufzuchtverluste bzw. Todesfälle (ROSEN, 1991, 1995), verbesserte Tageszunahmen unter verminderten Futteraufwendungen und der Ausgleich von Hygiene- und Fütterungsmängeln (MENKE und KRAMPITZ, 1973; GREIFE und BERSCHAUER, 1988). Zwar eignen sich Antibiotika in nutritiven Dosen nicht für eine generelle Prophylaxe gegen bestimmte Krankheitserreger (ROSEN, 1995), wohl aber kam es zu einer verbesserten Kontrolle subklinischer, inapparenter und unspezifischer Infektionen (VISEK, 1978; OHYA und SATO, 1983) bzw. zu einer verminderten Infektionsanfälligkeit (MENKE und KRAMPITZ, 1973). Ein ökonomisch wichtiger Punkt hierbei war die Wachstumshomogenität innerhalb der Mastgruppe, erkennbar an verringerter Leistungsvarianz und dem Absinken der Anzahl verkümmerter Tiere (GROPP und SCHUHMACHER, 1994).
Weitere objektiv zu beurteilende Produktmerkmale wie Beschaffenheit, hygienischer Zustand, sensorische oder technologische Eigenschaften von Produkten tierischer Herkunft werden durch diese Stoffe praktisch nicht beeinflußt (CLASSEN, 1986).

Die erzielbaren Ausmaße der Leistungssteigerung sind nicht konstant und richten sich nach multiplen Einflußfaktoren: nach Art, Wirkungsweise, Dauer und Dosis der verabreichten Substanz, nach Spezies, Alter, Lebendmasse, Rasse, Geschlecht, Leistungsrichtung, -niveau und Gesundheitsstatus des betreffenden Tieres, nach der Rationszusammensetzung, Fütterungsintensität und Versorgung mit den einzelnen Nährstoffen und nach weiteren Haltungs- bzw. Hygienebedingungen (BIRD, 1968; WALTON, 1983; GREIFE und BERSCHAUER, 1988; BARTOV, 1994; GROPP und SCHUHMACHER, 1994).
MENKE und KRAMPITZ (1973) sprachen von 2 bis 10 % Leistungssteigerung. Spezies- und substanzübergreifend schätzen GROPP und SCHUHMACHER (1994) einen allgemeinen positiven Gesamteffekt von 4 bis 8 % hinsichtlich der Gewichtsentwicklung und 2 bis 4 % bei der Futterverwertung. Für Broiler ergaben sich diesbezüglich 4,3 respektive 3,8 %. Bei Hennen konnte die Legeleistung um durchschnittlich 2,4 % oder 6 bis 7 Eier gesteigert werden. Im Gegensatz zu Schweinen und Puten war bei Broilern und Legehennen nicht mit einer Stimulation der Futteraufnahme zu rechnen. Aus dem Material von ROSEN (1995) ergab sich bei Broilern eine durchschnittlich 3,6 %ig vermehrte Lebendmassezunahme. Ältere Untersuchungen erbrachten hierbei mittlere Werte von 4 bis 10 % (COATES, 1962; BIRD, 1968) bei verschiedenen Substanzen.
Im Rahmen der GREIFE und BERSCHAUER (1988) zur Verfügung stehenden Quellen waren in Aufzucht und Mast von Schweinen und Geflügel folgende Effekte zu erwarten: Stimulierung der Futteraufnahme um 2 bis 5 %, Zuwachsteigerung um 2 bis 10 %, Verbesserung der Rohfutterverdaulichkeit um bis zu 6 %, Erhöhung der umsetzbaren Energie durch Verminderung von Fermentationsverlusten um ca. 3 % und um etwa 10 % verringerte Aufzuchtverluste. Durch den schwedischen Verzicht auf Leistungsförderer benötigten Schweinezüchter eine um 3 bis 5 Tage verlängerte Mastdauer und durchschnittlich 2 kg mehr Futter, um Läufer auf ein Gewicht von 25 kg zu bringen (VIAENE, 1997). Auch GROPP (1986) wies auf ein Vorverlegen des Nutzungszeitpunkts durch Leistungsvermittler hin.
Allgemein konnten sich unter ungünstigen Haltungsbedingungen die o.g. Prozentwerte noch erhöhen. Allerdings waren diese beachtlichen Ergebnisse nur in der Vor- und Anfangsmast zu erzielen, nicht so in der Endmast (GROPP, 1986; GREIFE und BERSCHAUER, 1988; BARTOV, 1994).
Auch hinsichtlich verminderter Mortalitätsraten wurden Zahlen erhoben. Nach ROSEN (1995) reduzierten sich die Abgänge um 0,9 % bei niedrigen und um 2,5 % bei höheren Dosierungen.

2.4.2.2. Ethische Aspekte

GROPP und SCHUHMACHER (1994) stellten fest, daß Leistungsvermittler, bei welchen die Tiere nicht zur Mehrleistung getrieben werden, sondern diese durch verminderte Beanspruchung bei Detoxifikationsprozessen bzw. durch ein höheres metabolisches Wohlbefinden, also durch ein besseres Ausschöpfen des physiologischen Leistungshorizonts (GROPP 1986), erreichen, eine stärkere Resistenz gegenüber biotischen und abiotischen Stressoren vermitteln müßten. Es wurde bewiesen, daß über verminderte Corticosteroid- und Katecholaminkonzentrationen moderate Streßspitzen abgedämpft werden können (KIETZMANN, 1986). Leistungsförderer führten zu Wachstumsverbesserungen bei Hühnern mit eingeschränktem Platzangebot (DAFWANG et al., 1987) bzw. bei schwankender Umgebungstemperatur (BELAY und TEETER, 1996). Durch diese partielle Streßdämpfung und dem Aspekt der verminderten Morbidität und Mortalität sind Leistungsvermittler durchaus als dem Tierschutz dienliche Substanzen anzusehen (GROPP und SCHUHMACHER, 1994; ALTHAUS, 1999; WANNER, 1999).

2.4.2.3. Auswirkungen auf unmittelbare Umweltbelastungen

Einen weiteren wichtigen Punkt stellt die Schonung natürlicher Ressourcen bzw. die Vermeidung von Emissionen aus der Tierproduktion dar (GROPP, 1986; BOORMANN, 1987; GROPP UND SCHUHMACHER, 1994; ANONYM, 1996; VERBEKE und VIAENE, 1996; VIAENE, 1997; FEDESA,

1999a; WANNER, 1999). Insbesondere gilt dies für das Methan (Treibhausgas), für Stickstoff, Phosphor (Eutrophierung von Gewässern), für gesundheitsschädigendes Nitrat und Nitrit, für N_2O und NO (Ozonschichtbelastung).
Dies hat, z.B. die Flächenbegrenzung bei der Gülleausbringung betreffend, auch klare ökonomische Bedeutung für die Landwirtschaft. Eine bessere Ausnutzung der Nährstoffe und sinkender Wasserbedarf resultierte in bedeutend weniger Exkrementen, wie KRÖGER (1988) für die Schweinehaltung nachweisen konnte. Dergleichen gelang EYSSEN und DE SOMER (1963) bei Broilern, wobei unter Virginiamycineinfluß eine Reduktion produzierter Exkremente auf 58,3 % ermittelt wurde.

2.4.3. Wirkungsweise von Leistungsförderern bei Monogastriern

Trotz der Zugehörigkeit zu z.T. sehr unterschiedlichen Stoffgruppen gibt es eine Reihe von gemeinsamen nutzbringenden Effekten. Die Mehrzahl der Autoren berief sich hierbei auf die intestinale Wirksamkeit der antimikrobiellen Substanzen, vermittelt über direkte antibiotische Effekte auf die Darmflora und indirekte Auswirkungen auf das Darmgewebe. Daneben existieren Untersuchungen zum intermediären Einfluß von Leistungsförderern, wobei der Anteil beider Komponenten am Gesamtnutzen unterschiedlich eingeschätzt wurde. KIETZMANN (1986) beurteilte beide Wirkprinzipien gleichwertig, ebenso traten auch GROPP und SCHUHMACHER (1994) für eine sinnvolle Verknüpfung beider Maximen ein.

2.4.3.1. Intestinale Aktivitäten von Leistungsförderern

WALTON (1983) faßte die optimierbaren Parameter im Zusammenhang zur bakteriellen Darmbesiedlung bei konventionell gehaltenen Tieren unabhängig von der allgemein verminderten Infektionsanfälligkeit folgendermaßen zusammen: Toxinaffektionen der Darmschleimhaut, suboptimale Absorption essentieller Nahrungsbestandteile, inkomplette Entgiftung von Ammoniak, Aminen und bakteriellen Toxinen sowie die geringere Verfügbarkeit der Energie durch Glukosekonkurrenz mit der Darmflora. Weitere Reviews hierzu finden sich in den Publikationen von EYSSEN und DE SOMER (1967), MENKE und KRAMPITZ (1973), VISEK (1978), BICKEL (1983), OHYA und SATO (1983), DAFWANG et al. (1984), GROPP (1986), KIETZMANN (1986), BOORMANN (1987), GREIFE und BERSCHAUER (1988) sowie WANNER (1999). Die Übersicht von ROSEN (1995) wird in Tab. 2 wiedergegeben.
Eine mögliche Erklärung für die verbesserte Nährstoff- und Energieaufnahme lieferte die von COATES et al. (1955), WOSTMANN et al. (1960), EYSSEN und DE SOMER (1967), MENKE und KRAMPITZ (1973), STUTZ und JOHNSON (1976), VISEK (1978), STUTZ et al. (1983b), DAFWANG et al. (1985), HENRY et al. (1986, 1987), VESELINOVA et al. (1987), ROURA et al., (1992) und BARTOV (1992b, 1994) beschriebene Gewichts- und Längenverminderung betroffener Darmabschnitte. Besonders wichtig scheint die Verdünnung der Darmwandstärke, ausgelöst durch Veränderungen innerhalb der Darmflora mit dezimierten Anforderungen an die Aktivitäten enteraler Abwehrmechanismen. Nach VISEK (1978) war allerdings eine rein numerische Herabsetzung der Gesamtbakterienzahl keine ausreichende Begründung dieses Phänomens.
So bezeichneten HENNESSEY und EDWARDS (1972) die grampositiv-antibakterielle Aktivität von Leistungsförderern als essentiell. Aussagen über ausgeprägtere Effekte durch Breitbandantibiotika waren hingegen ohne substantiellen Beweis (ROSEN, 1995). Neben Grad und Spektrum der antimikrobiellen Wirksamkeit spielte aber auch die Pharmakokinetik eine bedeutsame Rolle, da der Leistungsförderer am Wirkungsort noch in ausreichender Dosis vorhanden und aktiv sein muß, vorzugsweise also unresorbierbar. Unter Umständen sollten aber auch systemisch aufgenommene Substanzen bzw. deren Metaboliten wieder in das Darmlumen sezerniert werden oder, renal ausgeschieden, via Kloake retrograd den Darm erreichen können (BUNYAN et al., 1977).
Eine mögliche ungünstige Auswirkung des grampositiven Wirkungsspektrums war die Zunahme gramnegativer Keime, so daß letztendlich die Gesamtkeimzahl wenig beeinflußt wurde (KONDO

und TATEYAMA, 1990). BARNES (1979), SMITH und TUCKER (1975, 1978), MATTHES et al. (1982) und HINTON et al. (1986) erwähnten verlängerte Salmonellen-Exkretion und Zunahme von Salmonellen-Ausscheidern bei Hühnern, welches Lebensmittelvergiftungen begünstigen könnte. Am Beispiel von Zn-Bacitracin konnte allerdings gezeigt werden, daß auch diskrete Läsionen an der Zellwand gramnegativer, coliformer Keime auftraten, welche nicht letal wirkten, wohl aber die Zelle insgesamt anfälliger gegenüber Umwelteinflüssen bzw. Immunglobulinen machten (WALTON und BIRD, 1975; WALTON, 1983).
Letztendlich kommt es durch Leistungsförderer zu qualitativen und quantitativen Beeinträchtigungen innerhalb der Darmflora (BICKEL, 1983; OHYA und SATO, 1983). Neben diesen Modifikationen regionaler Erregerpopulationen, auch als topographische Effekte bezeichnet (KIETZMANN, 1986), werden auch Änderungen bei den bakteriellen Stoffwechselaktivitäten erzielt. So wurde z.B. die Gasbildung von *Cl. perfringens* unter dem Einfluß von Thiopeptin schon bei einer Konzentration von 0,03 ppm unterdrückt (STUTZ et al., 1983c).
Nach VISEK (1978) sind diese antimetabolen Auswirkungen hauptverantwortlich für die positiven Ergebnisse durch Leistungsvermittler. Als erster Gesichtspunkt hierfür kann die verminderte Umsetzung von Nährstoffen durch die Darmflora genannt werden. Dieses führt, gute Verdaulichkeit vorausgesetzt, zu einer verstärkten Utilisation durch das Nutztier (KIETZMANN, 1986; GREIFE und BERSCHAUER, 1988), welches wiederum positive Korrelationen mit der verdünnten Darmwand erkennen ließ (STUTZ und LAWTON, 1984a; BARTOV, 1994). Resultierende Einsparungen wurden sowohl bei Proteinen, hier insbesondere limitierende Aminosäuren bei Mangelsituationen betreffend (GROPP, 1986; BOORMANN, 1987; COULIER, 1991), als auch bei Kohlenhydraten beobachtet. Infolge des erhöhten Gehaltes an metabolisierbarer Energie wurde auch von einem Energiespar-Effekt gesprochen (STUTZ und LAWTON, 1984a; BOORMANN, 1987).
Ein zweiter wesentlicher Aspekt des verringerten mikrobiellen Stoffwechsels ist eine verminderte Syntheserate bakterieller Toxine bzw. Enzyme, nach MENKE und KRAMPITZ (1973) bedeutsamer als der Nährstoffspar-Effekt, und anderer schädlicher Substanzen, welches die Entgiftungsmechanismen des Körpers weniger stark beansprucht und dessen Stoffwechsel entlastet (EYSSEN und DE SOMER, 1967; MENKE und KRAMPITZ, 1973; BICKEL, 1983; GROPP, 1986; KIETZMANN, 1986; BOORMANN, 1987; GREIFE und BERSCHAUER, 1988; COULIER, 1991). Für das Alphatoxin von *Cl. perfringens* wurde dieser Effekt von KÖHLER (1973) und STEVENS et al., (1987) beschrieben. WALTON (1983) sprach von einer geringgradig latenten Toxinämie, welche durch Leistungsförderer zurückgedrängt werden kann.
Durch den Abbau unverdauter Proteine entstehen via Desaminierung und Dekarboxylierung NH_3 respektive biogene Amine. VISEK (1970, 1978) betonte den negativen Einfluß von Ammoniak auf die Darmschleimhaut, entstehend durch bakterielle Urease. NH_3 verkürzt die Lebensdauer der Epithelzellen, wichtig hierbei auch die stärkere Enzymbildung älterer Enterozyten (WANNER, 1999), und führt zu einer Verdickung der Zellwand mit negativen Auswirkungen auf den Substrattransport. Stünden die Aufwendungen an Proteinen und Energie, welche für die beschleunigte Regeneration des Darmepithels aufgebracht werden müssen, dem Wachstum der Broiler zur Verfügung, könnten die täglichen Zunahmen um 4,5 % steigen. Ebenfalls kommt es durch mehr NH_3 zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber viralen Erkrankungen und Mycoplasmosen. Nach WALTON (1983) beeinflußten die pharmakologischen Wirkungen der biogenen Amine die Darmmotilität negativ.
Eine weiterer leistungssteigernder Aspekt ist die geringere bakterielle Umwandlung konjugierter Gallensäuren durch den Einsatz verschiedener Leistungsförderer, welches durch FEIGHNER und DASHKEVICZ (1987) an der Cholyltaurin-Hydrolase gezeigt wurde. Neben der Dekonjugation schlägt sich auch die bakterielle Umwandlung in sekundäre Gallensäuren in geringerer Mastleistung nieder. So wirkt z.B. Lithocholsäure inflammatorisch und vermindert die enterale Absorption. Besonders grampositive Keime, auch *Cl. perfringens*, katalysieren diese Reaktion.
Die Vitaminversorgung und Leistungsförderer betrachtend, erwähnte schon COATES (1962) ein verbessertes Angebot an Vitamin B_{12} als mögliche Ursache für gesteigerte Eierproduktion. Ne-

ben Cobalamin entwickelte sich eine günstigere Versorgungslage auch bei Thiamin und Vertretern des Vitamin-B_2-Komplexes bzw. wurden erhöhte Vitamin A-Depots in der Leber festgestellt. MENKE und KRAMPITZ (1973) sprachen in diesem Zusammenhang davon, daß der Einsatz antimikrobieller Leistungsvermittler keine negativen Auswirkungen auf die bakterielle Vitamin B-Synthese ausübt.

Tab. 2: Gemeinsame Effekte antibakterieller Leistungsvermittler (nach ROSEN, 1995)

Mikrobiologie		**Physiologie**	
„nützliche" Bakterien	+	Transitzeit des Darminhalts	+
„schädigende" Bakterien	-	Dicke der Darmwand	-
Nahrungskonkurrenz durch Darmflora	-	Darmwandlänge	-
		Darmwandgewicht	-
Nährstoffsynthese durch Darmflora	+		
Clostridium perfringens	-	absorptive Kapazität des Darms	+
Pathogene *E. coli*	-	fäkaler Feuchtigkeitsgehalt	-
Pathogene Streptokokken	-	Mukosazell-Turnover	-
Nützliche Laktobazillen	+	Streß	-
Nützliche *E. coli*	+		
Ernährung		**Metabolismus**	
Energieretention	+	Ammoniakproduktion	-
Energieverlust über den Darm	-	Produktion toxischer Amine	-
Stickstoffretention	+	Produktion von Alphatoxin	-
Versorgung mit essentiellen Aminosäuren	+	mitochondriale Fettsäureoxidation	-
		bakterielle Zellwandsynthese	-
Absorption von Vitaminen	+	bakterielle DNA-Synthese	-
Absorption von Spurenelementen	+	bakterielle Proteinsynthese	-
Absorption von Fettsäuren	+	fäkale Fettausscheidung	-
Absorption von Glukose	+	Proteinsynthese der Leber	+
Absorption von Kalzium	+	enteraler Gehalt an alkalischer	
Nährstoffgehalt im Blutplasma	+	Phosphatase	+
		enteraler Gehalt an Urease	-

+ Anstieg, - Reduktion des betreffenden Merkmals

VISEK (1978) wies auf eine gesteigerte Mineralstoffaufnahme unter dem Einfluß von Leistungsförderern hin, insbesondere auf Kalzium und die damit verbundene verbesserte Ossifikation. Die Fettverdaulichkeit, speziell von gesättigten Fettsäuren, wurde nach BOORMANN (1987) positiv modifiziert. Ebenfalls kam es zu einer verminderten Exkretion von Fettsäuren und Kohlenhydraten alimentären Ursprungs (EYSSEN und DE SOMER, 1967). Ein erhöhter intestinaler Gehalt an alkalischer Phosphatase, welcher durch ein Absinken der Bakterienzahl oder spezielle Einflüsse der Leistungsförderer auf den bakteriellen Metabolismus zustande kam, erwies sich gleichfalls absorptionsfördernd (WALTON, 1983). Im Falle von Lincomycin kam es zu positiven Effekten auf die Opsonierung, Chemotaxis und Phagozytose (COULIER, 1991).

2.4.3.2. Intermediäre Effekte

Vorhandene intermediäre Effekte können hypothetisch auf drei Ursachen beruhen: dem resorbierten Wirkstoff, seinen resorbierten Metaboliten und/oder möglicherweise in der Darmwand entstehenden Mediatoren. Bei oraler, aber auch subkutaner Gabe von Duodenallyophilisat aus Bacitracin-medikamentierten Ratten ergaben sich an unbehandelten Tiere positive Effekte auf die Proteinsyntheserate der Leber. Diese Befunde führten zu Überlegungen hinsichtlich einer zentralen Stellung der Dünndarmschleimhaut bei der Umsetzung, Aktivierung oder Induktion bestimmter Stoffe oder endogener Funktionssysteme (KAEMMERER und KIETZMANN, 1986a). Des weiteren zeigten auch antimikrobiell inaktive Bruchstücke dieses Polypeptid-Antibiotikums und auch andere untersuchte Oligopeptide bei parenteraler Gabe intermediär positive Effekte, welches mit einer Beeinflussung der Synthese endogener Mediatoren und den entsprechenden Auswirkungen auf den Organismus begründet wurde (KAEMMERER und KIETZMANN, 1986b,c).
Erklärungsversuche zu diesem Thema richteten sich letztlich auf eine Beeinflussung der endokrinen Regulation des Wachstums, welche als neuro-hormonale Wachstumskontrolle ein den Milieubedingungen und Ver- bzw. Entsorgungsprozessen auf zellulärer Ebene übergeordnetes Steuerungssystem darstellt und von vielen exogenen Faktoren negativ beinflußt werden kann. Ziel einer jeden Tierhaltung sollte es sein, diese störenden Einflüsse so gering wie möglich zu halten (KIETZMANN, 1986).

2.4.3.3. Eubiose, Dysbiose, immunologischer Streß und Wachstum

Auf die Wechselbeziehungen von physiologischer Darmflora und Makroorganismus wurde bereits oben eingegangen. Trotz vielfacher synergistischer Beziehungen schmälert diese mikrobielle Besiedlung das Wachstumspotential der Küken, wie schon COATES (1962), COATES et al. (1963) sowie BUNYAN et al. (1977) in Vergleichen von vermindert keimbeladenen mit konventionell gehaltenen Küken belegen konnten. Auch waren die wachstumsfördernden Eigenschaften von Leistungsvermittlern bei Tieren in herkömmlicher Haltung weit stärker ausgeprägt als in hygienisch einwandfreien oder gar isoliert keimfrei aufgezogenen Vergleichsbeständen, welches das Model des antibakteriellen Wirkungsprinzips über die Beeinflussung der Darmflora stützte (ELAM et al., 1954; LEV und FORBES 1959; COATES et al., 1963; EYSSEN und DE SOMER, 1967; MENKE und KRAMPITZ, 1973; VISEK, 1978; BARNES, 1979; STUTZ et al., 1983d; KLASING und JOHNSTONE, 1991; ROURA et al., 1992).
Der Ausgangspunkt dieser Betrachtungsweise ist die leistungsförderervermittelte Lenkung der Darmflora hinsichtlich der Erringung des Status der Eubiose, in welchem die Bakterienflora des Darmes die geringste Belastung für den Wirt darstellt, aber durch ständige kleinere lokale Reize im Sinne einer physiologischen Entzündung BOORMANN (1987) das Immunsystem trainiert.
Eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Wachstumsdepressionen kommt dem aktivierten Immunsystem zu, insbesondere der vermehrten Ausschüttung von Monokinen. Da die pathogenen Krankheitserreger durch Impfung und Management hauptsächlich aus den Betrieben verdrängt wurden, ist die massenhafte Auseinandersetzung mit apathogenen Keimen bei mangelhafter Stallhygiene eine der Ursachen für die Entstehung immunologisch induzierten Stresses. Hierbei spielt Interleukin-1 (IL-1) eine besondere Rolle, welches maßgeblich an der Vermittlung von verminderter Futteraufnahme, gesteigertem Grundumsatz und vermindertem Wachstum teilnimmt (MCCARTHY et al., 1985; KLASING et al., 1987; KLASING, 1988; ROURA et al., 1992). Durch die Verabreichung von Fütterungsantibiotika konnten Schwere und Grad der mikrobiellen Interaktionen mit dem Wirt herabgesetzt werden. Eine über die Verminderung des IL-1-Spiegels eintretende Normalisierung endokriner Parameter kann zu verbessertem Wachstum bzw. gesteigerter Futterverwertung führen (KLASING und JOHNSTONE, 1991) und trägt somit zur Wirkung von Antibiotika in nutritiven Dosen bei (ROURA et al., 1992).
ROURA et al. (1992) konnten keine genauen Aussagen treffen, ob das Absinken von IL-1 auf einer direkten leukozytären Beeinflussung und/oder indirekten Verdünnung der Darmflora be-

ruhte. Nach DAFWANG et al. (1985) haben Antibiotika in nutritiver Dosierung keinen direkten Einfluß auf humorale Komponenten des Immunsystems. Eine mögliche pharmakologische Unterdrückung der IL-1-Freisetzung wäre ein Weg zur Leistungssteigerung. Allerdings wären die negativen Auswirkungen auf das Immunsystem gravierend, so daß der Verminderung der Freisetzungsstimuli größere Priorität innewohnt (KLASING und JOHNSTONE, 1991).

2.4.4. Spezielle antibiotische Leistungsförderer

2.4.4.1. Avilamycin

Avilamycin gehört zur Familie der Orthosomycin-Antibiotika. Es handelt sich hierbei um ein Stoffgemisch von Oligo-Sacchariden, gebildet durch *Streptomyces viridochromogenes* NRRL 2860, *in vitro* hochwirksam gegen grampositive Bakterien (BUZZETTI et al., 1969). Bei Avilamycin erfolgte eine Aufteilung in Major- und Minorkomponenten, wobei MERTZ et al. (1986) Avilamycin A bis Avilamycin N beschrieben, welche alle mikrobiell aktiv waren. Diese Unterteilung spiegelt sich auch in der Anlage 3 der Futtermittelverordnung wider. Das zum Einsatz kommende Avilamycin mit der Summenformel $C_{57\text{-}62}H_{82\text{-}90}Cl_{1\text{-}2}O_{31\text{-}32}$ muß folgende Zusammensetzungen aufweisen: Avilamycin A mindesten 60 %, Avilamycin B maximal 18 %, Avilamycin A+B mindestens 70 %, sonstige Einzelavilamycine maximal 6 %.
Avilamycin geht mit den 30S-Untereinheiten der Ribosomen eine Verbindung ein, welches via Affektion der Anlagerung der Aminoacyl-Transfer-Ribonucleinsäure (Transfer-Ribonucleinsäure = tRNA) die ribosomale Proteinsynthese negativ beeinflußt (WOLF, 1973).
In den vom europäischen Scientific Committee for Animal Nutrition (SCAN) vorgelegten Papieren zum Einsatz von Avilamycin bei Broilern und Puten konnten selbst bei beträchtlicher Überschreitung der nutritiven Dosierung keine negativen klinischen, pathologischen, hämatologischen sowie klinisch-chemischen Befunde erhoben werden, welche kausal mit dem Leistungsförderer zusammenhingen. Ein mutagenes, karzinogenes oder reproduktionsschädigendes Potential von Avilamycin wurde nicht nachgewiesen.
Avilamycin unterliegt beim Hühnchen keiner oder äußerst geringer enteraler Absorption, so daß auch ohne Wartezeit nicht mit Rückständen zu rechnen ist. Roh-Avilamycin, feinstzerkleinert, war in der Lage, leichte, reversible Irritationen der äußeren Haut und der Schleimhäute von Auge und Respirationstrakt hervorzurufen. Die hierfür nötige Staubentwicklung kann unter normalen Praxisbedingungen und dem Einsatz ölhaltiger Prämixe nur schwer aufrechterhalten werden, welches ein Gesundheitrisiko für exponierte Personen unwahrscheinlich werden läßt.
Avilamycin und auftretende Metabolite wurden in der Umwelt schnell abgebaut. In den zu erwartenden Konzentrationen konnten keine adversen Effekte auf relevante Umweltorganismen und mikrobiologische Prozesse der Abwasseraufarbeitung beobachtet werden. Ebenfalls wurde das Keimvermögen verschiedener Pflanzen nicht beeinträchtigt. Bei Tomatenpflanzen kam es durch avilamycinhaltigen Dung zu Wachstumsdepressionen (SCAN, 1995,1997).

2.4.4.1.1. Einsatz von Avilamycin beim Geflügel

ELWINGER et al. (1993) knüpften eine enge Beziehung zwischen Wirksamkeit von Avilamycin gegen *Cl. perfringens*, welche auch in den In-vitro-Untersuchungen von DEVRIESE et al. (1993) und WATKINS et al. (1996) bestätigt wurde, und Leistungssteigerung. JAMROZ et al. (1995b) ermittelten bei 10 ppm Avilamycin in der Ration allerdings nur 2,2 % Gewichtsanstieg sowie um 2,8 % verbesserte Futterverwertung und schätzten hierdurch ein, daß die leistungssteigernden Effekte in der Broilerhaltung hinter denen bei Schweinen merklich zurücklagen. In den beiden von ELWINGER et al. (1998) durchgeführten Versuchen kam es bei gleicher Dosierung am 38. und 43. Lebenstag hingegen zu einer durchschnittlichen Steigerung der Körpermasse von 8,8 bzw. 6,4 % und einer verbesserten Futterverwertungsrate von 4 bzw. 3,6 %, worin sich auch ein stetes Abfallen dieser Parameter mit zunehmendem Tieralter ausdrückte. Die größte Leistungs-

förderung wurde durch Avilamycin in den ersten drei Lebenswochen erzielt. Hinsichtlich der Schlachtkörperausbeute konnte am 43. Lebenstag ein Zuwachs von 1,2 % realisiert werden. Nach SCAN (1995) wurden über 10 ppm hinaus keine weitere Leistungsverbesserung erzielt. Eine Auswirkung auf Mortalität und Schlachtkörperqualität trat nicht auf.
Avilamycin, 10 ppm, verringerte die Stickstoffausscheidung um ca. 4 % und steigerte die Stickstoffverwertung um 7,8 %. Die scheinbare Verdaulichkeit der Aminosäuren wurde um 1,6 bis 3,7 % geringfügig erhöht. Ebenfalls kam es zu keiner numerischen Verminderung der Keimbeladung der Fäzes, wohl aber zu einer um 24 % abgesenkten Anzahl an Pilzsporen (JAMROZ et al., 1995a). Durch eine erhöhte Einstreuqualität verbesserte sich die Fußgesundheit der Tiere (ELWINGER et al., 1998).
Auch bei Puten wurden durch den Leistungsförderer Lebendmasse und Futterverwertung verbessert. Es zeigten sich keinerlei Auswirkungen auf Geschmack und Qualität des Fleisches (SCAN, 1997). In Versuchen mit Enten wirkte sich der Einsatz von Avilamycin in der Dosis von 5 ppm im Basisfutter positiv aus. In der Zeit bis zur achten Lebenswoche kam es zu signifikanten Gewichtssteigerungen. Zwar konnte ein Teil der unbehandelten Tiere diesen Vorsprung bis zur zehnten Lebenswoche wieder aufholen, aber sie verbrauchten insgesamt etwa 0,5 kg mehr Futter pro schlachtreifes Tier (YEONG, 1994).
Im Gegensatz zu einigen anderen antibakteriellen Leistungsförderern kam es durch 2,5 bzw. 10 ppm Avilamycin beim Broiler zu keinem Ansteigen der intestinalen Salmonellen-Kolonisation (HINTON, 1988).

2.4.4.1.2. Einsatz von Avilamycin beim Schwein

JONES et al. (1987) wiesen auf eine positive Beeinflussung der Mastleistung wachsender Schweine durch Avilamycin hin. DZAPO und REINER (1991) erreichten durch Avilamycineinsatz über die komplette Mastzeit 7,8 % Mehrzunahmen bei um 5 % verringertem Futteraufwand, wobei in der Aufzucht wesentlich bessere Resultate als zu Mastende erreicht wurden. Die eingesetzten bzw. empfohlenen Dosierungen betrugen 40 ppm Avilamycin in der Anfangsmast bzw. 20 ppm für die Endmast. So auch bei ROTH und KIRCHGESSNER (1993a,b), welche in der Endmast eine um 8 % gesteigerte Stickstoffverwertung bei bedarfsunterschreitender Proteinversorgung ermittelten. Aus Versuchen mit wachsenden Tieren konnte eine Futterproteineinsparung von 6 % abgeleitet werden, welches bei 11 % weniger ausgeschiedenen Stickstoffs auch die umweltentlastende Potenz des Leistungsförderes aufzeigte. Avilamycin erhöhte die scheinbare Verdaulichkeit von Eisen, Zink, Kupfer, Mangan und Selen (KIRCHGESSNER et al., 1994).
Weiterhin verringerte Avilamycin in einer Konzentration von 80 ppm die streßinduzierte Durchfallanfälligkeit von Läuferschweinen nach dem Absetzen und daraus resultierende Produktionsverluste (KYRIAKIS, 1989). Auch hinsichtlich der Bekämpfung der intestinalen Adenomatose des Schweines wurden mit Avilamycin Erfolge erzielt (TSINAS et al., 1998).

2.4.4.1.3. Zulassung

Laut Anhang 3 der Futtermittelverordnung, 1. Leistungsförderer, ist Avilamycin (EWG Nr. 717) für Masthühner ohne Altersbeschränkung in einer Konzentration von 2,5 bis 10 ppm, für Ferkel bis 4 Monate in einer Konzentration von 20 bis 40 ppm sowie für Schweine bis 6 Monate in einer Konzentration von 10 bis 20 ppm zugelassen. Laut Verordnung (EG) Nr. 2786/98 der Kommission vom 22. Dezember 1998 zur Änderung der Zulassungsdauer von Zusatzstoffen gemäß Artikel 9i Absatz 1 der Richtlinie 70/524/EWG des Rates gilt die Zulassung für Avilamycin auch für Truthühner ohne Altersbeschränkung in einer Konzenztration von 5 bis 10 ppm, wobei sich die Geltungsdauer der Ermächtigung bis zum 30.09.1999 beläuft. Wartezeiten oder sonstige Bestimmungen sind generell nicht vorgeschrieben.

2.4.4.2. Avoparcin

Avoparcin wurde 1968 erstmalig aus *Streptomyces candidus* isoliert. Es handelt sich hierbei um ein Glycopeptid-Antibiotikum, chemisch mit Vancomycin und Ristocetin verwandt. Avoparcin besitzt eine hohe Affinität zur Zellwand grampositiver Bakterien.
Glycopeptid-Antibiotika hemmen die Biosynthese bakterieller Zellwand-Peptidoglykane und bewirken die Akkumulation entsprechender Vorläufermoleküle im Zytoplasma. Durch Anbindung an deren terminales D-Alanin-Dipeptid wird eine Interaktion von Substrat und Transpeptidase verhindert, wodurch es nicht zur Ausbildung der finalen Querverbindungen kommen kann (BARNA und WILLIAMS, 1984; REYNOLDS und SOMNER, 1990). Glycopeptide können durch die so hervorgerufenen Zellwandschäden den Weg für intrazellulär wirkende Antibiotika bahnen (MCMANUS, 1997).
Der Avoparcin-Komplex besteht aus den zwei Major-Fraktionen α- und β-Avoparcin mit den Summenformeln $C_{89}H_{101}ClN_9O_{36}$ bzw. $C_{89}H_{100}Cl_2N_9O_{36}$ sowie einigen Minor-Komponenten (MCGAHREN et al., 1983). Untersuchungen zu den Wechselbeziehungen von Struktur der Avoparcin-Fraktionen und der antibakteriellen Aktivität führten FESIK et al. (1984) durch.
Avoparcin stellt eine weiße, hygroskopische, amorphe Substanz ohne definierten Schmelzpunkt dar, welche in H_2O, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid gut, in Methanol weniger solubel ist. Das Molekulargewicht liegt bei etwa 1.900. Es wird im wesentlichen nicht enteral resorbiert und war somit im Darminhalt und den Fäzes anzutreffen. Des weiteren ist Avoparcin von nur geringer Toxizität (PENSACK et al., 1982). Beim Menschen konnte allerdings eine Beteiligung von Avoparcin an allergischen Hautveränderungen nachgewiesen werden (BARRIGA et al., 1992). MCDONALD et al. (1997) erwähnten ein karzinogenes Potential von Avoparcin, welches zur Nichtzulassung des Leistungsförderers in den USA und Kanada führte.

2.4.4.2.1. Avoparcin in der Hühnerhaltung

Der Einsatz von Avoparcin in der Broilermast erfolgte in nutritiver Dosierung. Positive Auswirkungen auf Lebendmasse und/oder Futterverwertung von durchschnittlich 2,5 bis 5 % bzw. 1,5 bis 5 % (DROUMEV, 1983) ergaben sich aus verminderter Fettausscheidung, verbesserter Retention von Trockenmasse, Rohfett und Rohprotein (ROTH-MAIER und KIRCHGEßNER, 1976; BARTOV, 1992b), welches einen echten Mehrzuwachs an Geflügelfleisch darstellte. Weiterhin berichteten PENSACK et al. (1982), DROUMEV (1983), FOSTER und STEVENSON (1983), FEIGHNER und DASHKEVICZ (1987) sowie ELWINGER et al. (1998) über positive Resultate beim Einsatz von Avoparcin, auch wurde die Futteraufnahme erhöht (ELWINGER et al., 1993; BARTOV, 1994). SPOERL und KIRCHGEßNER (1978) empfahlen eine Dosierung von 10 bis 15 ppm Avoparcin in der Ration, wobei der Wirkstoff für männliche und weibliche Tiere gleichermaßen geeignet erschien. Bezüglich verminderter Mortalitäten in der Broilermast lagen die Zahlen nach Rosen (1995) bei 2 % ab einer Wirkstoffkonzentration von 15 ppm. Die von MØRCH (1982) durchgeführte Gewinnevaluierung erbrachte einen Gesamtnutzen von 17,9 %.
Bei LUND (1987) erreichten die Versuchstiere bei 15 ppm Avoparcin am 39. Lebenstag ein durchschnittlich um 4,9 % erhöhtes Mastendgewicht mit einer verbesserten Futterverwertung von 5,8 %. Zur Mastmitte lagen diese Zuwächse bei 11,0 respektive 7,2 %. Ein ähnliches Verblassen der positiven Wirkungen mit steigendem Lebensalter beschrieben auch SPOERL und KIRCHGEßNER (1978), LEESON et al. (1980), ELWINGER et al. (1993) sowie BARTOV (1994).

2.4.4.2.1.1. Morphologische Veränderungen beim Einsatz von Avoparcin

Aus den Untersuchungen von KRINKE und JAMROZ (1996) konnten keine pathologischen Organveränderungen an Dünndarm, Leber, *Bursa Fabricii*, Thymus, Schilddrüse, Pankreas, Nieren, Herz und Skelettmuskulatur abgeleitet werden. Die Unterschiede zur Kontrolle beschränkten sich auf verminderte mitotische Aktivität der Hepathozyten und des Dünndarmepithels bzw.

Verringerung der Lymphozytenzahl und Größe der Lobuli der *Bursa Fabricii*, welches auf verminderte Erregerauseinandersetzung und eine gute Tolerierung von Avoparcin durch das Huhn hindeutete. Hingegen ermittelten VESELINOVA et al. (1987) bei der Anwendung von Avoparcin in einer Konzentration von 10 ppm Stoffwechselstörungen in Leber und Nieren, ausgedrückt durch leichte dystrophische Organveränderungen. BARTOV (1992b) beobachtete neben den negativen Auswirkungen auf Länge und spezifisches Gewicht des Dünndarms gleichfalls Leberverkleinerung.

2.4.4.2.1.2. Der Einfluß von Avoparcin auf *Clostridium perfringens*

Durch das grampositive Wirkungsspektrum erwies sich Avoparcin am Tier effektiv in der Prophylaxe gegen NE bzw. *Cl. perfringens* (PRESCOTT, 1979; MØRCH, 1982; HOFSHAGEN und KALDHUSDAL, 1992; WANG und DAVIDSON, 1992; ELWINGER et al., 1993, 1998), welches auch in den In-vitro-Untersuchungen zur Empfindlichkeit dieses Erregers gegenüber Avoparcin durch DUTTA et al. (1983), DUTTA und DEVRIESE (1984), KONDO (1988), KONDO und TATEYAMA (1990), DEVRIESE et al. (1993) sowie WATKINS et al. (1996) bestätigt werden konnte.

2.4.4.2.1.3. Der Einfluß von Avoparcin auf Salmonellen und Enterokokken

Durch Avoparcin kam es nach SMITH und TUCKER (1978), MATTHES et al. (1982) sowie BARROW et al. (1984) zu einer Förderung der Salmonellenansiedlung im Intestinaltrakt mit vermehrter und verlängerter Erregerausscheidung, welche bei Dosisverstärkung zunahm und in ihrer Ausprägung von den untersuchten *Salmonella*-Vertretern abhing (BARROW, 1989). Ebenfalls erfolgte eine schnellere Erregerverbreitung im Bestand (SMITH und TUCKER, 1980). Die praxisrelevante Kombination von 10 ppm Avoparcin mit 100 ppm Monensin äußerte sich in der Steigerung des zäkalen Gehalts an bzw. positiven Leberbefunden mit *Salmonella (S.) infantis*. Dieses wurde als synergistische Schwächung der Widerstandskraft der Hühner gegenüber dem Erreger gewertet (HOLMBERG et al., 1984a). In den Untersuchungen von GUSTAFSON und KOBLAND (1984) konnte oben erwähnte Erhöhung bei 10 ppm Avoparcin nicht bzw. bei GUSTAFSON et al. (1982) nicht eindeutig festgestellt werden.
DUTTA und DEVRIESE (1982b, 1984) wiesen auf die besonders gute Wirksamkeit von Avoparcin gegenüber Enterokokken-Isolaten aus der Geflügelhaltung hin.

2.4.4.2.2. Avoparcin bei anderen Tierarten

Avoparcin wurde in nutritiver Dosis ebenfalls an Schweine, Kälber, Rinder und Schafe verfüttert. Nach DROUMEV (1983) kam es bei Schweinen zu einer verbesserten Mastleistung von 4,5 bis 21,5 % und gesteigerter Futterverwertung von 8 bis 15 %. Beim Mastrind lagen die Erfolge bei einer Dosierung von 33 und 66 ppm in 2,8 bzw. 3,7 % Mehrzuwachs und 6,6 bzw. 8,7 % verbesserter Futterverwertung (JOHNSON et al., 1979). Hierzu ermittelten auch FLACHOVSKY et al. (1990) bei unveränderter Futteraufnahme einen erhöhten täglichen Protein-, Fett- und Energieansatz, wodurch eine Futtereinsparung von 5 bis 20 % pro Kilogramm Lebendgewicht entstand. Auch aus Untersuchungen an Schafen (FROETSCHEL et al., 1983; SOMMER et al., 1993; FÉBEL et al., 1995) ging hervor, daß durch Avoparcin eine Verschiebung des ruminalen Acetat-Propionat-Verhältnisses zugunsten von Propionat erfolgte, einen wesentlichen Aspekt der Leistungsförderung darstellend. Des weiteren sank die ruminale NH_3-Konzentration deutlich ab. FROETSCHEL et al. (1983) und FÉBEL et al. (1995) ermittelten einen verminderten mikrobiellen Abbau von Futterproteinen bzw. Aminosäuren im Pansen. Der hierbei auftretende positive Effekt lag in der erhöhten Effizienz der postruminalen Verwertung von Futterproteinen gegenüber mikrobiellen Eiweißen. Hinsichtlich der Prävention von Leberabszessen erschien Avoparcin ungeeignet, da sich die von LECHTENBERG et al. (1998) untersuchten Vertreter von *F. necrophorum*

als resistent erwiesen. Laut DROUMEV (1983) kam es zu keinem nennenswerten therapeutischen Einsatz von Avoparcin in der Veterinärmedizin.

2.4.4.2.3. Verbot von Avoparcin

In Deutschland wurde am 8. Juli 1996 mit der „Verordnung zur Änderung der Verordnung über die Aufhebung der futtermittelrechtlichen Zulassung von Avoparcin und Ronidazol als Zusatzstoff“ Avoparcin dauerhaft aus der Liste der Futtermittelzusatzstoffe gestrichen, wie schon ab dem 19. Januar 1996 vorläufig angeordnet. Die EU-Kommission verbot dann seit April 1997 mit der Richtlinie 97/6/EG zur Änderung der Richtlinie 70/542/EWG den Zusatz von Avoparcin in Futtermitteln europaweit.

2.4.4.3. Virginiamycin

Die Isolation von Virginiamycin, einem Streptogramin, erfolgte im Jahre 1954 aus *Streptomyces virginiae*. Virginiamycin ist ein Gemisch aus M- und S-Komponenten. Chemisch entspricht Virginiamycin M, welches den wesentlichsten Mengenanteil darstellt, einem Vertreter der Streptogramin A-Gruppe, Virginiamycin S einem Streptogramin B. Strukturell sind alle A-Streptogramine Makrolaktone, die Streptogramine der B-Gruppe zyklische Hexadepsipeptide. Die Molekulargewichte liegen bei etwa 500 respektive 800 (SEEGER und BAUER, 1991; PECHÈRE, 1996). Die Summenformel von Virginiamycin M_1 lautet $C_{28}H_{35}N_3O_7$, von Virginiamycin S_1 $C_{43}H_{49}N_7O_{10}$. Der Antibiotikakomplex stellt sich als amorphes, weißes Pulver dar, welches in H_2O schwer, in organischen Lösungsmitteln gut solubel ist. Oberhalb eines pH-Wertes von 9,5 erfolgte eine rapide Inaktivierung.
Vertreter der Makrolid-Lincosamin-Streptogramin B-Antibiotikagruppe (MLS_b) sowie ähnliche Substanzen, A-Streptogramine oder Chloramphenicol, inhibieren die bakterielle Proteinsynthese durch Blockade der Funktion des Peptidyl-Transferase-Zentrums an der 50S-Untereinheit bakterieller Ribosomen. Hier erfolgt die Schlüsselreaktion der Translation: die Knüpfung der Peptidbindung zwischen der wachsenden Peptidkette und der Aminoacyl-tRNA.
A-Streptogramine verhindern die Substratanlagerung an der Donor- und Akzeptorseite der Peptidyltransferase und können somit unmittelbar nach der Initiation die Kettenverlängerung stören. Es werden zwei wesentliche Schritte der Elongation blockiert: die Positionierung der Aminoacyl-tRNA an der Akzeptorstelle bzw. der Peptidyl-tRNA an der Peptidbindungstelle. Die Fixation des Antibiotikums erfolgt allerdings nur in Abwesenheit von tRNA an den entsprechenden Bindungsstellen. Desweiteren kommt es durch die Streptogramine A zu einer Konformationsänderung des Enzyms, welches mit einer höheren ribosomalen Affinität zu den B-Streptograminen einhergeht.
Diese Substanzen verhindern über komplexere Mechanismen die Ausbildung der Peptidbindung, welches zum letztendlichen Freiwerden inkompletter Eiweißketten führt. Die metabolische Blockade durch B-Streptogramine erfolgt, verglichen mit den Streptograminen A, zu einem späteren Schritt der Proteinsynthese und tritt selektiv bei Basentripletts für basische Aminosäuren und Prolin in Aktion. Für die Wirksamkeit dieser Antibiotika ist die Substratbeladung der Peptidyltransferase nicht von Bedeutung, vergleichbar den Makroliden (DI GAMBATTISTA et al., 1989; VANNUFFEL und COCITO, 1996).
Durch Vertreter der B-Gruppe kann möglicherweise auch eine Störung der Freisetzung kompletter Peptide erfolgen. Dies soll durch eine Zugangsblockade des Kanals erfolgen, durch welchen normalerweise die Eiweißketten die Ribosomen verlassen (BARRIERE et al., 1998).
Beide Komponenten wirken synergistisch. Vereint kann eine bis zu 100fache Verstärkung mit bakteriziden Eigenschaften erreicht werden, getrennt nur Bakteriostase (BARRIERE et al., 1998). Das antibakterielle Spektrum umfaßt neben aeroben und anaeroben grampositiven Bakterien auch eine beschränkte Anzahl gramnegativer Keime, so z.B. *Haemophilus* und *Neisseria*. Daneben sind auch Leptospiren und Mycoplasmen empfindlich (SEEGER und BAUER, 1991).

Die synergistische Wirkung wird für die Suszeptibilität von z.B. erythromycin-resistenten Keimen verantwortlich gemacht (PECHÈRE, 1996; COCITO et al., 1997).
Zur Pharmakokinetik kann gesagt werden, daß Virginiamycin bei oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt nur mäßig resorbiert wird, z.B. 15 bis 18 % von Virginiamycin M_1, welches allerdings zu 80 bis 90 % fest an Plasmaproteine gebunden ist. Resorbiertes Virginiamycin S behält hingegen sein volle Aktivität. Die Ausscheidung der hauptsächlich metabolisierten Fragmente erfolgt mehrheitlich durch die Galle, weniger via Niere. Virginiamycin besitzt nur geringe Toxizität (SEEGER und BAUER, 1991). Allerdings kann es nach erfolgter Sensibilisierung durch oberflächlichen Virginiamycinkontakt beim Menschen zu allergischen Reaktionen kommen, welches insbesondere bei der späteren therapeutischen Anwendung anderer Streptogramine ein Risiko darstellen kann (MICHEL et al., 1996).

2.4.4.3.1. Virginiamycin beim Haushuhn

Durch die Wirksamkeit von Virginiamycin gegenüber *Cl. perfringens*, von SMITH (1972), JEFFRIES et al. (1977), DUTTA et al. (1983), DUTTA und DEVRIESE (1984), STUTZ und LAWTON (1984a), BENNO et al. (1988b), KONDO (1988), DEVRIESE et al. (1993) sowie WATKINS et al. (1996) *in vitro* ermittelt, kann dieser Leistungsförderer zur Verminderung der *Cl. perfringens*-Problematik in den Hühnerbeständen beitragen, wie GEORGE et al. (1982), MØRCH (1982), SHANE (1984b), ELWINGER und TEGLÖF (1991), WANG und DAVIDSON (1992), KLING und QUARLES (1995), DAS et al. (1997a) sowie TAYLOR (1999) aufzeigten.
Auch über den leistungssteigernden Einsatz von Virginiamycin in der Hühnerhaltung liegen eine Vielzahl von bestätigenden Veröffentlichungen vor. So ermittelten EYSSEN und DE SOMER (1963), BUNYAN et al. (1977), MARCH et al. (1978), GEORGE et al. (1982), MILES et al. (1984), MILES und HARMS (1984a,b), BURESH et al. (1985a), FEIGHNER und DASHKEVICZ (1987), LUND (1987), BARTOV (1992a) sowie PROUDFOOT et al. (1990) erhöhte Wachstumsraten und/oder verbesserte Futterverwertung, wobei die Steigerungsraten laut DROUMEV (1983) zusammenfassend 2,5 bis 6 % respektive 6,7 bis 17 % betrugen. Die praxisüblichen Dosierungen lagen bei 5 bis 20 ppm in der Ration. MØRCH (1982) evaluierte einen ökonomischen Gesamtnutzen von 20,2 % zur Vergleichsgruppe. Virginiamycin konnte auch die Legehäufigkeit vermehren, wobei insbesondere das untere Leistungsniveau beeinflußt wurde. Behandelte Hennen wiesen ebenfalls ein höheres Körpergewicht und bessere Futterverwertung auf (MILES et al., 1985). Auch in der Kombination von 11 ppm mit 99 ppm Monensin wurden die oben erwähnten Leistungsparameter verbessert und des weiteren die Futteraufnahme gefördert (LEESON, 1984).
Weitere positive Einzelaspekte im Gebrauch von Virginiamycin waren: weniger ausgeschiedene Fettsäuren alimentären Ursprungs bzw. verringerte fäkale Kohlenhydratverluste (EYSSEN und DE SOMER, 1963), verbesserte Einstreuqualität (EYSSEN und DE SOMER, 1963; MILES und HARMS, 1984b), verbesserte Schenkelpigmentation der Broiler (GEORGE et al., 1982) durch eine stärkere Ausnutzung von Xanthophyllen (MILES et al., 1984), verminderte Spannweite bei der Ausprägung individueller Körpermassen (MILES und HARMS, 1984b), erhöhte Verwertung von Aminosäuren (MILES und HARMS, 1984a) und Phosphor (BURESH et al., 1985a) bzw. verbesserte Manganabsorption (HENRY et al., 1986, 1987).
ROSEN (1995) ermittelte bezüglich der Mortalitätsraten in den behandelten Beständen eine dosisabhängige Herabsetzung von 0,5 % bei durchschnittlich 6 ppm und 1,2 % bei durchschnittlich 21 ppm Virginiamycin. LEESON (1984), LUND (1987) und PROUDFOOT et al. (1990) konnten hingegen keinen Einfluß auf die Mortalität feststellen.
Auch bei Virginiamycin traten unter diversen Streß- bzw. Mangelsituationen die vergleichbar größten Effekte auf. So konnte die ohnehin vorhandene Gewichtsüberlegenheit durch den Leistungsförderer mit sinkendem Energiegehalt in der Ration nochmals gesteigert werden (HARMS et al. 1986). Die Wachstumsverluste bei unzureichender Proteinversorgung wurden unter dem Einsatz von Virginiamycin nicht voll ausgeglichen, konnten aber, im Vergleich zu anderen Leistungsförderern, gut abgedämpft werden (ABDEL-HAKIM et al., 1989). Nach Hitzestreß kam es

zu einem kompensatorischen Wachstum der Broiler, welches mit Virginiamycin und bei niedriger kalorischer Dichte ausgeprägter in Erscheinung trat (BELAY und TEETER (1995). Aus BELAY und TEETER (1996) konnte ebenfalls abgeleitet werden, daß bei schwankenden Umgebungstemperaturen von 24 bis 35 °C über verminderte Körperwärmeproduktion die Einstellung der Temperaturhomöostase erleichtert wurde, welches sich fördernd auf die Leistungsentwicklung auswirkte.
Im Gegensatz zu anderen antibiotischen Leistungsförderern konnte bei Virginiamycin keine bzw. nur eine unwesentliche Erhöhung der Salmonellenausscheidung artefiziell infizierter Hühner nachgewiesen werden (SMITH und TUCKER, 1975; GUSTAFSON et al., 1982; ABOU-YOUSSEF und DICUOLLO, 1982). Eine gegenteilige Auffassung vertraten MATTHES et al. (1982).
Keine oder widersprüchliche Daten bezüglich Virginiamycin und erhöhter Lebendmassezunahme wurden von ALLEN (1992) und BARTOV (1994) erbracht, ebenso bei IZAT et al. (1990). Hier zeigten sich aber verbesserte Mastergebnisse durch einen prozentual höheren Gehalt an verwertbaren Broilerteilen. Einen negativen Aspekt der Anwendung von Virginiamycin in einer Konzentration von 20 ppm stellten Anzeichen stoffwechselbedingter, dystrophischer Leber- und Nierenveränderungen dar (HENRY et al., 1987).

2.4.4.3.2. Virginiamycin bei anderen Nutztierarten

Auch in der Putenmast kam es zu einem weitverbreiteten Einsatz von Virginiamycin. BURESH et al. (1985b, 1986), SALMON und STEVENS (1990a), WAIBEL et al. (1991) sowie AL-BATSHAN et al. (1992) ermittelten hierbei verbesserte Lebendmassezunahme und gesteigerte Futterverwertung. Die Kombination von 22 ppm Virginiamycin und 99 ppm Monensin erwies sich in diesem Zusammenhang und bei einem Schlachttermin zur 12. Lebenswoche ebenfalls als empfehlenswert (SALMON und STEVENS, 1990b). Eine Besonderheit an Moschusenten waren signifikante Gewichtsverminderungen der Muskelmägen (BERGERO et al., 1993).
Virginiamycin kann im Pansensaft zu einem prozentual erhöhten Propionatanteil und zu verminderter Methanbildung beitragen (VAN NEVEL et al., 1984). SKRIVANOVA und MAROUNEK (1993) berichteten über 5,1 % mehr Mastleistung an Milchmastkälbern bei 80 ppm Wirkstoff. In der Rindermast erzielten ROGERS et al. (1995) mit Dosen um 20 ppm gute Erfolge hinsichtlich Erhöhung von Wachstum und Futterverwertung, gepaart mit einem Absinken in Schwere und Auftreten von Leberabszessen. Die Wirksamkeit von Virginiamycin gegen *F. necrophorum* wurde auch von MATEOS et al. (1997) und LECHTENBERG et al. (1998) bestätigt.
Neben den positiven Ergebnissen in der Schweinemast (PESTI et al., 1981) wurden durch Virginiamycin signifikant höhere Reproduktionsleistungen erzielt, welches sowohl die Sauen (verminderter Gewichtsverlust bis zum Absetzen bzw. kürzere Zwischentragezeiten) als auch den Wurf (höhere Ferkelzahlen und -gewichte) betraf (KANTAS et al., 1998). Ebenfalls konnte ein positiver Effekt auf die Milchzusammensetzung beobachtet werden (ALEXOPOULOS et al., 1998). Einen weiteren Aspekt zur Erzielung besserer Leistungen leiteten TSINAS et al. (1998) aus dem positiven Einsatz von Virginiamycin gegen die intestinale Adenomastose des Schweines ab.
Resümierend ermittelte DROUMEV (1983) durch die nutritiven Dosierungen von Virginiamycin, welche bei Puten 5 bis 20 ppm, bei Schweinen 5 bis 40 ppm, bei Kälbern 5 bis 80 ppm im Milchaustauscher betrugen, folgende durchschnittliche Effekthöhen bei verbesserter Tageszunahme, respektive gesteigerter Futterverwertung: Puten 1 bis 5 % bzw. 7,3 bis 12 %, Schweine 5 bis 10 % bzw. 4,5 bis 7 % sowie Kälber 3 bis 7 % Mehrzunahme.
Eine veterinärmedizinische Einsatzmöglichkeit von Virginiamycin ergab sich bei der Bekämpfung und Prophylaxe der Schweinedysenterie (MILLER et al., 1972; OLSON und RODABAUGH, 1977; PESTI et al., 1981), wobei allerdings eine Diskrepanz zwischen *in vitro* ermittelten minimalen inhibitorischen Konzentrationen (MIC) und In-vivo-Ergebnissen der Erkrankungskontrolle bestand (RØNNE und JENSEN, 1992).

2.4.4.3.3. Entzug der Zulassung

Das Königreich Dänemark untersagte seit dem 15.01.1998 die Verwendung von Virginiamycin in der Tierernährung auf seinem Hoheitsgebiet. Laut Verordnung (EG) Nr. 2821/98 des Rates vom 17. Dezember 1998 zur Änderung – hinsichtlich des Widerrufs der Zulassung bestimmter Antibiotika – der Richtlinie 70/524/EWG über Zusatzstoffe in der Tierernährung wurde die Eintragung Virginiamycin im Anhang B der Richtlinie 70/524/EWG gestrichen. Dies gilt ab dem 01.01.1999. Wenn nicht ausdrücklich in einem Mitgliedsstaat verboten, blieb das Antibiotikum bis zum 30. Juni 1999 zugelassen.
Die Streichung erfolgte laut Artikel 27 und 29 der o.g. Verordnung zum Schutz der menschlichen Gesundheit und ist als vorsorgliche Maßnahme anzusehen, die gegebenenfalls unter Berücksichtigung der bis dahin durchgeführten Untersuchungen und des eingeleiteten Überwachungsprogramms zu überprüfen ist.

2.4.4.4. Tylosin

Die Isolation von Tylosin, welches ausschließlich in der Veterinärmedizin benutzt wird, erfolgte 1960 aus Kulturfiltraten von *Streptomyces fradiae*. Chemisch ist Tylosin eine schwache Base, welche mit mineralischen und einigen organischen Säuren gut H_2O-lösliche Salze bildet, selbst in Wasser schwer, in organischen Lösungsmitteln hingegen gut löslich ist. Folgende Darreichungsformen sind gebräuchlich: als Injektionslösung Tylosin-Base oder -tartrat, via Futter Tylosinphosphat, via Tränke Tylosintartrat. Letzteres ist im stehenden Tränkwasser über den gesamten Tag stabil und somit für diese Verwendung besonders geeignet (LUTZ, 1991). Das Makrolidantibiotikum Tylosin besteht aus vier Fraktionen: Tylosin (A), Desmycosin (B), Macrocin (C) und Relomycin (D). Die Fraktion A besitzt die höchste antibakterielle Aktivität und bildet auch die mengenmäßig größte Komponente, bei Tylosin (Elanco) mindestens 80 % (KIRST et al., 1982).
Tylosin wirkt in niedrigen Dosen bakteriostatisch, in höherer Konzentration bakterizid. Der Wirkmechanismus beruht auf einer reversiblen Inhibition der Proteinsynthese, wodurch die Kettenverlängerung behindert wird bzw. es zur Ablösung inkompletter Ketten kommt, vergleichbar dem Streptogramin B. Die Anbindung von Makroliden an die 50S-Untereinheit der Ribosomen kann in jeder Phase der Proteinsynthese erfolgen (VANNUFFEL und COCITO, 1996). Das Wirkungsspektrum umfaßt vor allem grampositive Bakterien, Spirochäten, Leptospiren, einige Vibrionen und z.T. Rickettsien. Besonders muß auf die guten Einsatzmöglichkeiten gegen Mycoplasmen hingewiesen werden (RICHTER und BÖHM, 1989; SEEGER und BAUER, 1991; KROKER, 1997).
Tylosin hatte einen positiv modulierenden Effekt auf sowohl zelluläre als auch humorale Komponenten des Immunsystems, welches hautsächlich über eine Aktivierung von MPS-Zellen und die nachfolgende Zytokin-Kaskade vermittelt werden könnte und einen hilfreichen Nebeneffekt zur direkt antibakteriellen Wirkung darstellt (BABA et al. 1998a,b).
Allgemeine Indikationen für den therapeutischen Einsatz von Tylosin sind bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Ereger: Mykoplasmosen, Infektionen des Respirations- und Urogenitaltraktes, Metritis, Pyodermie und Mastitis. Letztere Anwendung ist lokal und parenteral möglich. Weiterhin fand Tylosin als Bestandteil von Kombinationspräparaten bei Keratokonjunktivitis und *Otitis externa* Verwendung (SEEGER und BAUER, 1991; KROKER, 1997). Daneben wurde Tylosin auch in nutritiver Dosierung als Leistungsförderer eingesetzt. Die Wartezeiten betragen bei allen Spezies im eßbares Gewebe, Eiern und Milch fünf Tage.

2.4.4.4.1. Therapeutischer Einsatz und pharmakologische Eigenschaften von Tylosin beim Haushuhn

Therapeutische Bedeutung erlangte Tylosin in der Hühnerhaltung durch die Behandlung von Mykoplasmosen, welches sich z.B. durch 0,5 g/l Tränkwasser in verminderter Mortalität und erhöhter Lebendmassezunahme, ebenfalls geringerer Ausprägung von Luftsackläsionen bei *Mycoplasma (M.) gallisepticum*-Infektionen ausdrückte (JORDAN und HORROCKS, 1996). OSE et al. (1979) ermittelten bei Legehennen, daß sowohl Eierproduktion, Schalenqualität als auch die Futterverwertung in Tylosin-medikamentierten Gruppen erhöht waren. Die Ausbreitung der Mycoplasmose konnte dosisabhängig vermindert werden. Weitere Arbeiten zur Empfindlichkeit aviärer Mycoplasmen bzw. zu positiven Therapieverläufen wurden von CUMMINGS et al. (1986), LIN (1987), STIPKOVITS et al. (1987), KEMPF et al. (1989, 1992), ARZEY und ARZEY (1992), COOPER et al. (1993) sowie JORDAN et al. (1998) veröffentlicht. Leider verminderte sich die Empfindlichkeit der Mykoplasmen durch die über 30jährige Anwendung um ein vielfaches, ebenso traten völlig resistente Stämme in Erscheinung (STIPKOVITS, 1992).
Einen weiteren positiven Aspekt stellt die Empfindlichkeit von *Cl. perfringens* gegenüber Tylosin dar, welches, auch in nutritiven Dosierungen, Einsatzmöglichkeiten bei der Eindämmung der NE ermöglichte (SMITH, 1972; KÖHLER et al., 1974a; VOGEL, 1975; WIERUP, 1998). Auch die von STUTZ und LAWTON (1984a), KONDO (1988), DEVRIESE et al. (1993) und WATKINS et al. (1996) ermittelten MIC-Werte bestätigten die Wirksamkeit des Makrolids gegen den Erreger.
Hinsichtlich der Pharmakokinetik beim Huhn führten *i.m.* Injektionen von > 4,2 mg/kg Körpermasse (KM) zu meßbaren Blutspiegeln. Bei subkutaner *(s.c.)* Verabreichung von 25 mg/kg KM traten die maximalen Serumkonzentrationen nach 15 bis 30 Minuten auf und waren nach 24 Stunden unter die Nachweisgrenze abgesunken. Die biologische Halbwertszeit betrug bei Hennen 3 Stunden (KIETZMANN, 1985), bei anderen Geflügelarten, Wachteln und Emus, zwischen 1,2 und 4,7 Stunden. Die Wirkstoffkonzentration in den inneren Organen lag wesentlich über der des Blutplasmas (LOCKE et al., 1982). Bei oraler Gabe von Tylosintartrat, 500 und 700 mg/l Tränkwasser, ergaben sich durchschnittliche Serumwerte von 0,12 und 0,17 µg/ml und eine Proteinbindungsrate von 30 % (ZIV, 1980). Die maximale Blutkonzentration trat bei oraler Applikation nach 2 Stunden auf.
Zur Therapie beim Huhn wurde wie folgt dosiert: parenteral 10 - 25 mg/kg KM *s.c.* im Abstand von 24 Stunden, über das Futter 100 - 200 ppm, 5 bis 10 Tage, bzw. über das Tränkwasser 250 - 500 mg/l, 3 bis 5 Tage (STIPKOVITS, 1992; KROKER, 1997). Zur Prophylaxe der Mykoplasmose, speziell der chronisch respiratorischen Erkrankung (CRD) des Huhns, werden 0,5 g/l Tränkwasser je drei Tage nach dem Schlupf, in der 9. und 20. Lebenswoche verabreicht.
Hinsichtlich der Toxizität von Tylosintartrat bei Hühnern ergaben sich folgende mittlere letale Dosen (LD_{50}): *i.m.* 432 ± 7,54; *i.v.* 58,6 ± 4,4; *per os (p.o.)* etwa 5400 mg/kg KM. 200 mg/kg KM über 30 Tage *p.o.* verabreicht, zeigten keine erkennbare Nebenwirkungen (SEEGER und BAUER, 1991).
Ein ungünstiger Einfluß des grampositiven Wirkungsspektrums von Tylosin war die Zunahme gramnegativer Keime. So wurde bei Salmonellen verlängertes Ausscheiden und quantitative Zunahme der ausscheidenden Hühnerküken beobachtet, welches Lebensmittelvergiftungen begünstigen könnte (SMITH und TUCKER, 1975, 1978; MATTHES et al., 1982). In der Stellungnahme von SCAN (1998a) wurde diese These jedoch zurückgewiesen. Beim Menschen kann es durch Tylosin-Kontakt zu allergischen Hautreaktionen kommen (CARAFFINI et al., 1994; DANESE et al., 1994).

2.4.4.4.2. Therapeutischer Einsatz von Tylosin bei anderen Haustierspezies

Auch waren Mykoplasmen weiterer Nutztierspezies empfindlich gegenüber Tylosin, so z.B. *M. hyopneumoniae*, der bedeutsame Erreger der Enzootischen Pneumonie, und andere, an das Schwein angepaßte Mykoplasmen (COOPER et al., 1993; INAMOTO et al., 1994). So reduzierten

50 mg/kg Tylosintartrat zweimal täglich über 10 Tage das Vorkommen und die Schwere von makroskopisch zu diagnostizierenden Lungenläsionen. Auch war die Anzahl von *M. hyorhinis*, *Acholeplasma granularum*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* im Lungengewebe signifikant vermindert (HANNAN et al., 1982). Allerdings entwickelte sich in tylosinhaltigem Medium während fünf bis sieben In-vitro-Durchgängen eine hohe Resistenzlage bei *M. hyopneumoniae* und *M. hyosynoviae*, welches die dauerhafte praktische Anwendung als problembehaftet erscheinen ließ (HANNAN et al., 1997). Über die Suszeptibilität wiederkäuerspezifischer Mykoplasmen berichteten u.a. BALL et al. (1987), POUMARAT und MARTEL (1989), BENKIRANE und AMGHAR (1990) sowie TER LAAK et al. (1993). Desgleichen liegen Aussagen über Therapiemöglichkeiten bei Mykoplasmosen weiterer Nutzgeflügelspezies vor (STIPKOVITS, 1992).
Weiterhin bewährte sich Tylosin in der Schweinehaltung im Einsatz gegen *Serpulina hyodysenteriae*, dem Erreger der Schweinedysenterie. Mittlerweile hat sich allerdings eine sehr schlechte Resistenzsituation eingestellt (BLAHA et al., 1987; BULLNER und HAMPSON, 1994; MOLNAR, 1996). Ebenfalls kann Tylosin zur Prävention und Therapie der proliferativen Enteropathie der Schweine verwendet werden (MCORIST et al., 1997; TSINAS et al., 1998).
Andere Einsatzgebiete in der Veterinärmedizin sind: die Therapie von *Staph. intermedius*-bedingten Pyodermien beim Hund (HARVEY, 1996), zur Prävention von Leberabszessen in der Rinderhaltung (POTTER et al., 1985; NAGARAJA und CHENGAPPA, 1998), bedingt durch die gute Wirksamkeit gegenüber *F. necrophorum* (MATEOS et al., 1997; LECHTENBERG et al., 1998), die Kombinationstherapie mit Thiamphenicol bei einigen bovinen respiratorischen Erkrankungen (KATOH et al., 1996) und auch die Prophylaxe gegen die bösartige Faulbrut der Honigbienen (PENG et al., 1996). Von SHRYOCK et al. (1998) wurden gegenüber 55 Isolaten von *Moraxella bovis* MIC-Werte von 8 mg/l ermittelt.

2.4.4.4.3. Tylosin als Leistungsförderer

Die nutritiven Dosierungen als Futtermittelzusatzstoff betrugen, so zugelassen, beim Schwein in der Anfangsmast 10 bis 40 ppm und in der Endmast 10 bis 20 ppm, beim Broiler 4 bis 50 ppm (SEEGER und BAUER, 1991). Bei Masthühnern berichteten DAFWANG et al. (1984) von einer Steigerung des Gewichtes und der Futterverwertung von 18 % respektive 8 %. BUNYAN et al. (1977) ermittelten bei 25 ppm Tylosintartrat 13 % mehr Gewicht, hingegen blieben 10 ppm unwirksam. Weitere Veröffentlichungen über die Effekte von Tylosin in der Schweinemast erbrachten u.a. URBANOVA et al. (1975), ROTH und KIRCHGESSNER (1993a,b), KIRCHGESSNER et al. (1994, 1995).

2.4.4.4.4. Entzug der Zulassung

Die Republik Finnland untersagte ab dem 01.01.1998 die Verwendung von Tylosinphosphat in der Tierernährung auf ihrem Hoheitsgebiet. Laut Verordnung (EG) Nr. 2821/98 des Rates vom 17. Dezember 1998 zur Änderung – hinsichtlich des Widerrufs der Zulassung bestimmter Antibiotika – der Richtlinie 70/524/EWG über Zusatzstoffe in der Tierernährung wurde die Eintragung Tylosinphosphat in Anhang B der Richtlinie 70/524/EWG gestrichen. Dies gilt ab dem 01.01.1999. Wenn nicht ausdrücklich in einem Mitgliedsstaat verboten, blieb das Antibiotikum bis zum 30. Juni 1999 zugelassen.
Die Streichung erfolgte laut Artikel 27 und 29 der o.g. Verordnung zum Schutz der menschlichen Gesundheit und ist als vorsorgliche Maßnahme anzusehen, die gegebenenfalls unter Berücksichtigung der bis dahin durchgeführten Untersuchungen und des eingeleiteten Überwachungsprogramms zu überprüfen ist.

2.5. Monensin und Narasin als Vertreter der ionophoren Antikokzidia

Die ionophoren Antikokzidia Monensin und Narasin gehören zu einer Gruppe sekundärer Naturstoffe mikrobiellen Ursprungs, den Polyether-Antibiotika bzw. Carboxylsäure-Ionoporen. Sie finden seit der Zulassung von Monensin im Jahre 1971 in den USA einen weltweiten veterinärmedizinischen Einsatz.

2.5.1. Allgemeines

2.5.1.1. Biosynthese

Diese Ionophoren sind in der Mehrzahl Produkte des Genus *Streptomyces* (BIRCH und ROBINSON, 1995) wobei die Bildung der einzelnen Polyether nicht an einzelne Spezies gebunden ist. Nach WONG et al. (1977) könnten diese Substanzen physiologischerweise im produzierenden Organismus eine bedeutende Rolle als NH_4^+-Carrier übernehmen. Selten sind einheitliche Polyether zu finden. Meist treten neben den Hauptkomponenten noch Minorverbindungen in Form homologer oder strukturisomerer Derivate auf (LIU, 1982; GRÄFE et al., 1984). Sozusagen als Nebenprodukte dieser Biosynthesen kommt es häufig zur Bildung anderer antibiotischer Wirkstoffe: z.B. Aminoglycoside und Peptidantibiotika.

2.5.1.2. Antimikrobielle Aktivitäten und veterinärmedizinische Einsatzmöglichkeiten

Ein Hauptanwendungsgebiet ergab sich aus der Wirksamkeit gegenüber parasitischen Amöben, insbesondere *Eimeria* und *Plasmodium*. Somit kamen diese Substanzen innerhalb der Tierhaltung zur Verhütung und Bekämpfung von Kokzidiosen bei Geflügel, kleinen Wiederkäuern, Kälbern und Kaninchen zum Einsatz.
Die zweite, landwirtschaftlich bedeutsame Eigenschaft dieser Ionophoren liegt in der Leistungsförderung bei Wiederkäuern, hauptsächlich ausgenutzt in der Rinderhaltung (MEDREA et al., 1991). Methanogene und saccharolytische Bakterien reagieren weitaus empfindlicher als Propionatbildner, woraus sich eine Verschiebung der Pansenmikroflora mit verbesserter Futterverwertung ergibt. Der nährstoffsparende Effekt bei Wiederkäuern wirkte sich auch positiv auf die Vermeidung einer Azidose bei laktierenden Hochleistungsrindern aus (LIU, 1982; GRÄFE et al., 1984; GOODRICH et al., 1984; SCHELLING, 1984; LANGSTON et al., 1985). Durch herabgesetzte Gasbildung wurde Tympanien vorgebeugt. Die Ionophoren verminderten die ruminale Umwandlung von L-Tryptophan zu 3-Methylindol, dem Auslöser pulmonaler Ödeme und Emphyseme beim sogenannten *fog-fever* der Weiderinder (BARTLEY, 1983). Auch kam es zu einer reduzierten Larvenentwicklung von Vertretern der Familie *Muscidae* im Kuhkot (LANGSTON et al., 1985). Potentiell sind Ionophore ebenso zur Bekämpfung von Milben und *Fasciola hepatica* geeignet (GRÄFE et al., 1984).
Ionophore Polyether besitzen antimikrobielle Wirksamkeit gegen grampositive Erreger, *Cl. perfringens* eingeschlossen. Zwar wurde die Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien als gering eingeschätzt (LIU, 1982; GRÄFE et al., 1984), aber trotzdem reduzierte Monensin bei männlichen Eintagsküken effektiv den Gehalt an *E. coli* im Blind- und Dickdarm (STANLEY et al., 1996).
Weiterhin kam es bei Hühnern nicht zur Begünstigung der Salmonellenansiedlung (SMITH und TUCKER, 1978; HINTON et al., 1986; MANNING et al., 1994) bzw. auch zu keiner negativen Beeinflussung von *Salmonella*-Lebendimpfstoffen (MARTIN und MEYER, 1994). Nach BARTOV (1994) bewirkte auch Monesin durch verminderte bakterielle Aktivitäten eine Gewichtsreduzierung des Dünndarms. Dessen relative Verlängerung ließ allerdings auf einen, zu den antibiotischen Leistungsförderern differierenden Mechanismen zur Beeinflussung dieses Merkmals schließen. BENNO et al. (1988b) verwiesen auf eine Herabsenkung der Synthese wachstumshemmender Toxine durch Vertreter der Intestinalflora mittels Polyetherantibiotika. Eine Ge-

wichtsverbesserung durch Narasin konnte, da bei den betroffenen Hühnern keinen Kokzidien nachweisbar waren, nur über die direkte antibakterielle Wirkung erklärt werden (ELWINGER et al., 1992a).
Vervollständigend gehören zum Wirkungsspektrum ionophorer Polyether ebenfalls noch *Treponema*, *Mycoplasmatales* und *Acholeplasmatales* (STIPKOVITS et al., 1987). In Gewebskulturen zeigten verschiedene animale Ribonucleinsäure (RNA)- und DNA-Viren Suszeptibilität gegenüber monovalenten Polyether-Antibiotika (LIU, 1982; GRÄFE et al., 1984). PANCALDI et al. (1994) beobachteten in Anwesenheit von Monensin eine Störung der Zellwandsynthese und morphogenetische Malformation bei *Candida albicans*. Narasin beeinträchtigte *Trichophyton mentagrophytes* negativ (BERG und HAMILL, 1978). RICKETTS und PFEFFERKORN (1993) wiesen auf mögliche neue Behandlungsstrategien gegen *Toxoplasma gondii* hin; ARMSON et al. (1999) auf die gute Wirksamkeit gegenüber *Cryptosporidium parvum*.

2.5.1.3. Wirkungsweise

Die biologische Wirkung resultiert aus der Bildung lipidlöslicher Komplexe mit ein- oder zweiwertigen Kationen, namensgebend für mono- und divalente Carbonylsäure-Ionophore, und deren Verbringen durch biologische Membranen. Die in diesen passiven elektroneutralen Austausch involvierten Ladungsträger richten sich nach der Ionenselektivität der einzelnen Substanzen gegenüber Na^+ und K^+, wobei bei nicht äquvivalenter Affinität Protonen in die Austauschprozesse einbezogen sind, welches pH-Wert-Verschiebungen mit sich bringt. Durch den passiven Kationentransport durch die Membran bricht das elektrochemische transmembrane Kationengefälle im Parasiten, aber auch anderen Zellen, zusammen (WONG et al., 1977; GRÄFE et al., 1984; LANGSTON et al., 1985; ROMMEL, 1987; MOLLENHAUER et al., 1990; STEUBER und KROKER, 1997). Die strukturellen Unterschiede der einzelnen Substanzen bedingen deren Säurestärke und Kationenselektivität. Die biologische Aktivität wird auch durch den Grad der Lipophilie beeinflußt (GRÄFE et al., 1984).
Durch Veränderungen des Protonengradienten bzw. Verminderung der Konzentration bestimmter Kationen kommt es in den unterschiedlichsten Arten tierischer Zellen zu nachhaltigen, unter den einzelnen Vertretern dieser Stoffklasse z.T. differierenden zellulärer Beeinflussung. Bekannt sind: Veränderung des Ruhepotentials zytoplasmatischer Membranen um zumeist negative Werte, Wirkungen auf den Substrattransport, den Turnover von Lipiden und Acylglyzeriden, die Arachidonsäureoxidation und Synthese von Prostaglandinen, den zellulären Spiegel zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), die Zellmorphologie, Proteinphosphorylierung und oxidativen Stoffwechsel sowie Protein-, DNA- und RNA-Synthese. Weiterhin können die Exozytose von Proteinen und Peptidhormonen, vesikelgebundener Amine und Neurotransmitter stimuliert und in Muskelzellen Kontraktionen ausgelöst werden (GRÄFE et al., 1984; MOLLENHAUER et al., 1990).
Der Zelltod wird durch begleitende Versauerung des Zytoplasmas, rasche Abnahme der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) sowie Absenkung der respiratorischer Aktivität (GRÄFE et al., 1984) bzw. von der zerstörerischen Wirkung des intrazellulären Druckanstiegs verursacht (STREUBER und KROKER, 1997).

2.5.1.4. Effekte von Ionophoren auf Entwicklungsstadien von Kokzidien

Diese Substanzen vermitteln ihre Wirkungen primär auf invasive Stadien im Entwicklungszyklus von *Eimeria*. Neben der Beeinflussung von freien Merozoiten, auf welches MEHLHORN et al., (1983) hinwiesen, waren insbesondere die Sporozoiten betroffen (FITZ-COY und EDGAR, 1984). Deren Viabilität, das Invasionsvermögen in die Wirtszelle und die dort stattfindende asexuelle Vermerhrung waren zum Teil stark herabgesetzt. Die Aufnahme einer letalen Wirkstoffkonzentration und die kokzidiozide Wirkung der Ionophoren erfolgte unabhängig von der Wirtszellpenetration (SMITH et al., 1981; AUGUSTINE et al., 1987). Oozysten, welche in Anwesenheit der

Ionophoren produziert wurden, sporulierten normal. Die daraus entstehenden Sporozoiten waren voll infektiös (LONG und JEFFERS, 1982), woraus sich der prophylaktische und nicht therapeutische Einsatz der Wirkstoffe ableiten ließ (BIELY, 1973; PIETSCH und RÜFFLE, 1986).
Die Wirksamkeit von Monensin gegen freie Merozoiten zeigten MEHLHORN et al. (1983) schon nach 20 Minuten, ersichtlich am Bersten der Zellgrenzen, des endoplasmatischen Retikulums und anderer Zellorganellen. Frisch exzystierte Sporozoiten von *E. meleagrimitis* und *E. adenoeides* erschienen nach Inkubation in monensinhaltigem Medium merklich abgerundet bzw. zeigten lokale Vortreibungen. Andere ersichtliche Alterationen waren Ausbauchung und Separation von Plasmamembranen, Vakuolisation und Kernpyknose (AUGUSTINE et al., 1992). Auch SMITH et al. (1981) beobachteten starke Veränderungen der Zelloberflächen und Anschwellungen.
Eine Wirkung von Monensin auf extrazelluläre Sporozoiten von *E. tenella* besteht in der Aktivierung einer funktionellen Na-K-ATPase. Laut SMITH und GALLOWAY (1983) sank die ATP-Konzentration, Glykolyse und Laktatproduktion liefen vermehrt ab. Auch wurde vermutet, daß durch Membranpotentialveränderungen ein partieller Nährstoffmangel in der Wirtszelle entsteht, welcher sich negativ auf die intrazelluläre Entwicklung der Parasiten auswirkt (GRÄFE et al., 1984).

2.5.1.5. Immunitätsentwicklung von Hühnern gegenüber *Eimeria*-Spezies unter dem Einfluß ionophorer Kokzidiostatika

DUNLOP (1971) unterschied zwei Möglichkeiten des Einsatzes von Kokzidiostatika. Entweder werden diese kontinuierlich und in solch hohen Dosen zugeführt, daß eine komplette Unterdrükkung der Kokzidienpopulation zustande kommt, wie dies für Masttiere gefordert wird, oder es erfolgt über geringere Dosierungen in der Jungtieraufzucht eine nur teilweise Hemmung mit Ausbildung einer Immunität durch die Auseinandersetzung mit dem Erreger (GREUEL, 1992; ROMMEL, 1992). Da auch erwachsene Hühner ohne vorherigen Kokzidienkontakt weiterhin voll empfänglich sind, führt deren nicht vorhandene Immunität zu schweren ökonomischen Ausfällen (MCDOUGALD et al., 1990). Es konnte nachgewiesen werden, daß es durch den Einsatz von Monensin und Narasin zu dosisabhängigen Verzögerungen der Immunitätsentwicklung kommt (CALLENDER und SHUMARD, 1973; REID et al., 1977; KARLSSON und REID, 1978; RUFF et al., 1980).

2.5.2. Monensin

Monensin wird aus *Streptomyces cinnamonensis* ATCC 15413 isoliert. Die Summenformel von Monensin A beträgt $C_{36}H_{62}O_{11}$, von Monensin B $C_{35}H_{60}O_{11}$ (GRÄFE et al., 1984).

2.5.2.1. Wirkungsweise von Monensin

Monensin besitzt zu Na^+ eine 10fach höhere Affinität als zu K^+. Die Bindung mit dem Kation initiiert eine Umwandlung des kettenförmigen Monensins in ein zyklisches Molekül, welches das Ion gleichsam umschließt und abschirmt. Die außen gelagerten, unpolaren Kohlenhydratanteile vermitteln die freie Beweglichkeit innerhalb von Membranen. Nach deren Durchquerung als Ion-Monensin-Komplex wird das Metallion freigesetzt und Monensin bindet ein Proton, welches nach erneutem Ortswechsel auf der Außenseite der Zelle, des Vesikels, der Zellorganelle oder anderer subzellulärer Bestandteile abgegeben wird. Der primäre Effekt ist also ein transmembraner Austausch von Natriumionen mit Protonen. Die hohe Natriumkonzentration stellt einen starken Stimulus für eine Aktivitätssteigerung der Na^+-K^+-ATPase dar, welches zur Energieverarmung der Zelle führt. Im Sinne einer Umkehr des physiologischen Na^+-Ca^{2+}-Antiports kommt es zu einem erleichterten Eindringen von Ca^{2+}-Ionen in die Zelle, welches maßgeblich für die zellulären Reaktionen durch Monensin verantwortlich ist (LANGSTON, 1985; MOLLENHAUER et al., 1990).

Die physiologischen Effekte von Monensin hängen stark von den physikalischen und chemischen Membraneigenschaften, z.B. dem Anteil verschiedener Phospholipide und Membranproteine, sowie deren funktionellen Charakteristika ab. Ebenfalls sind die Ionenkonzentrationen der Umgebung für die Transferate von Bedeutung (MOLLENHAUER et al., 1990).
Die positiv inotrope Eigenschaft ist laut MOLLENHAUER et al. (1990) nicht allein auf den intrazellulären Ca^{2+}-Anstieg zurückzuführen, vielmehr kommt es zur Entleerung der Gewebsspeichern von Katecholaminien (SUTKO et al., 1977). Auch OZAKI et al. (1984) ermittelten sowohl neurogene als auch myogene Kontraktionen an der Meerschweinchenaorta.
Andererseits führte Monensin in praxisüblichen Dosierungen beim Huhn zu keiner Beeinflussung von EKG, peripheren arteriellen Blutdruck und Herzfrequenz (KAEMMERER und FINK, 1985). Auch war ein Zusammenhang zur Aszites (Pulmonales Hypertensionssyndrom, Ödemkrankheit) nicht herstellbar (CHAPMAN et al., 1995).
Die Daten von ELSASSER (1984) zeigten die Möglichkeiten von Monensin, Veränderungen in der Bioverfügbarkeit, der enteralen Aufnahme und Gewebsverteilung divalenter mineralischer Ionen zu bewirken, wobei die physiologischen Auswirkungen dieses Phänomens unklar blieben.

2.5.2.2. Die Beeinflussung intrazellulärer Transportsysteme durch Monensin

Monensin entfaltet seine Wirkung hauptsächlich und schnell an der trans-Zisterne des Golgi-Apparates und ihrem tubulärem trans-Golgi-Netz, welches sich elektronenmikroskopisch in einer für die Monensineinwirkung charakteristischen Schwellung der trans-Golgi-Zisterne zeigt und in vielen pflanzlichen und auch animalen Zellen nachweisbar ist. Die Ursache hierfür liegt in einer osmotisch bedingten Wasseraufnahme infolge des Ioneneinstroms. Eine weitere offensichtliche Konsequenz des Ionenaustauschs ist die Neutralisation von Zellbestandteilen mit einem verminderten pH-Wert, wie z.B. der trans-Zisterne des Golgi-Apparates bzw. assoziierte Elemente, Lysosomen und auch Endosomen. Insgesamt kommt es zum Abbruch der hier ablaufenden Pozesse, welches für Transport und Prozessierung der in diesen Zellbestandteilen enthaltenen Substanzen weitreichende Folgen nach sich zieht (YOSHIDA et al., 1986; UDE und KOCH, 1994). Betroffen sind die Glykosylierung von Proteinen, die Bearbeitung von Vorläuferproteinen durch limitierte Proteolyse, die für die Exozytose wichtige Verteilung der den Golgi-Apparat passierenden Verbindungen und auch die Endozytose, bei welcher allerdings nicht der Einschluß des exogenen Materials, sondern vielmehr dessen weitere Degradation verhindert wird.
Diese Eigenschaften der Blockade und des Einfrierens o.g. zellulärer Mechanismen ließen Monensin zu einem wertvollen Forschungsinstrument zur Aufdeckung intrazellulärer Transportprozesse werden (MOLLENHAUER et al., 1990).

2.5.2.3. Pharmakokinetik

Von Monogastriern wird Monensin schnell und zu einem großen Prozentsatz enteral absorbiert und metabolisiert. Im Hühnerkot konnten weniger als 10 % der Muttersubstanz entdeckt werden. Es kam zu keiner nennenswerten mibrobiellen Degradation im Darm, alle Abbauprodukte entstammen dem tierischen Metabolismus. Die Ausscheidung erfolgte bilär und nur minimal renal, wobei in der Gallenflüssigkeit kaum originäres Monensin, aber dafür viele stark wirkungsverminderte Metabolite nachgewiesen werden konnten (DONOHO, 1984).
Nach ATEF et al. (1993) betrug das Verteilungsvolumen 4,11 l/kg. Nach intraingluvialer Verabreichung waren die höchsten Serumkonzentrationen nach 0,5 Stunden erreicht, die Eliminationshalbwertszeit betrug 2.11 h. Die Bioverfügbarkeit lag bei 65,1 %, die Plasmaproteinbindung *in vitro* bei 22,8 %.

2.5.2.4. Die Anwendung von Monensin in der Geflügelhaltung

SHUMARD und CALLENDER (1968) erkannten die Einsatzmöglichkeit von Monensin als Breitband-Kokzidiostatikum. In den folgenden Jahren wurde dessen Schlagkraft gegenüber allen hühnerpathogenen Kokzidien in einer Vielzahl von Veröffentlichungen dargelegt und in der Praxis bestätigt. Die sowohl tiergesundheitlichen als auch ökonomischen Vorteile des Futtermittelzusatzes von Monensin lagen, neben der Verhinderung klinischer Kokzidioseausbrüche mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten, in einer Verminderung kokzidienbedingter Darmläsionen, welches sich in verbesserter Futterverwertung und gesteigertem Mastendgewicht niederschlug (REID et al., 1972; BIELY, 1973; CLARKE et al., 1974; GARD et al., 1975; ISGRIGG und TRAMMEL, 1975; WEPPELMANN et al. 1977; VOETEN et al., 1978; WARD et al., 1990; WATKINS et al., 1990; FITZ-COY und EDGAR, 1992; MATTHEWS et al., 1997). Insbesondere bei protein- bzw. energiedefizienten Rationen (BAFUNDO, 1986) und unter ungünstigen stallklimatischen Bedingungen (REID et al., 1972) zeigte sich der wachstumsfördernde Einfluß von Monensin. Auch wurden die Effekte bei simultaner Verabreichung von Monensin mit antibimikrobiellen Leistungsförderern untersucht (ISGRIGG und TRAMMEL, 1975; VANDERKOP und MACNEIL, 1989).
RYLEY und WILSON (1975) stellten die schnelle kokzidiozide Wirkung von Monensin sowohl *in vivo* als auch *in vitro* fest. Letzteres wurde auch von FOLZ et al. (1988) in vergleichenden Untersuchungen mit mehreren Antikokzidia bekräftigt, wobei allerdings hier die Wirksamkeit von Monensin *in vivo* stark abfiel. Auffällig waren differierende Aktivitäten gegenüber den einzelnen *Eimeria*-Spezies. Viele der seit den 80er Jahren durchgeführten Untersuchungen richteten sich auf den möglichen Wirkungsverlust von Monensin durch verminderte Sensitivität bzw. Resistenzen der Erreger.
Außer beim Haushuhn wurde Monensin auch gegen Kokzidiosen bei Puten (WATKINS et al., 1990), Fasanen (MCQUISTION, 1987) sowie Wachteln (RUFF et al., 1987) zum Einsatz gebracht.

2.5.2.4.1. Dosierung

Der Wirkstoff muß sich zum Zeitpunkt des Auftretens von Sporozoiten im Darmlumen befinden (LONG, 1984). PIETSCH und RÜFFLE (1986) empfahlen Monensin in einer Konzentration von 80 bis 120 ppm 24 bis 48 Stunden vor einer möglichen Infektion, bei Broilern kontinuierlich ab dem ersten Lebenstag. In anderen Quellen wurde Monensin in Konzentrationen von 100 ppm (CHAPMAN und SHIRLEY, 1989) und 110 ppm (MCDOUGALD et al., 1986) eingesetzt, wohingegen WEPPELMANN et al. (1977) und FOLZ et al. (1988) eine Dosierung von 121 ppm als effektiv bewerteten. LONG und KESHAVARZ (1982) empfahlen eine Steigerung in wöchentlichen Intervallen von 60 auf 121 ppm.

2.5.2.5. Rückstandsproblematik

Die höchste Rückstandskonzentration fand sich in der Leber, des weiteren Spuren in den Nieren und im Fettgewebe. Nach 72 Stunden und vorgeschriebenen Dosierungen war Monensin im eßbaren Gewebe nicht feststellbar (DONOHO, 1984; ATEF et al., 1993). Sowohl in Dung als auch in mit belastetem Kot gedüngter Erde erfolgt ein Abbau von Monensin. Es wurden keine phytotoxischen Eigenschaften festgestellt (DONOHO, 1984).

2.5.3. Narasin

Narasin wird von *Streptomyces aureofaciens* NRRL 5758 synthetisiert und ist nach der molekularen Struktur eng mit Salinomycin, ein C41-Desmethylanalog zu Narasin, verwandt. Die Summenformel von Narasin A lautet $C_{43}H_{72}O_{11}$ (GRÄFE et al., 1984).

2.5.3.1. Eigenschaften von Narasin

Nach WONG et al. (1977) besitzt auch Narasin bei der Metallkationen-Komplexbildung eine deutliche Affinität zu Na^+. Es ist gegen eine ganze Reihe von Viren aktiv: z.B. Herpes-Viren, Virus der transmissiblen Gastroenteritis, Newcastle Disease Virus, Virus der infektiösen bovinen Rhinotracheitis (BERG und HAMILL, 1978; LIU, 1982). In Untersuchungen zum Narasinmetabolismus konnten CATHERMANN et al. (1991) nach 24 Stunden keine Spuren in Muskulatur und Nieren, wohl aber in Leber, Herz, Fett und Ovarien feststellen. Nach sieben Tagen war das radiomarkierte Narasin im Tierkörper unauffindbar. Ein reversibler Nebeneffekt von Narasin besteht in größeren intrahepatischen Fettablagerungen nach Verabreichung tierischer Futtermittel (ELWINGER et al., 1992b).

2.5.3.2. Die Anwendung von Narasin in der Geflügelhaltung

Die antikokzidielle Wirkung von Narasin gegen *E. tenella*, *E. maxima* und *E. acervulina* wurde von WEPPELMANN et al. (1977) erstmalig unter Beweis gestellt. Nach dem erfolgreichen Einsatz gegen weitere hühnerpathogene *Eimeria*-Spezies erwies sich Narasin als ein echtes Breitbandantikokzidium unter verschiedenen Haltungsformen (RUFF et al., 1979; JEFFERS et al., 1988a,b), welches experimentell und auch im Feld mit Monensin vergleichbare protektive und leistungsfördernde Werte erzielte (RUFF et al., 1980; JEFFERS et al., 1988c). Nach ROMMEL (1992) sind 60 bis 70 ppm Narasin kokzidiozid gegen Sporozoiten und unreife Schizonten 1. Aufbauend auf den Ergebnissen von RUFF et al. (1980) ermittelten JEFFERS et al. (1988a,b) eine optimale Konzentration von 60 bis 80 ppm im Futter. Letzterer Wert wurde auch durch IZQUIERDO et al. (1987) und BAFUNDO et al. (1989) bestätigt, wobei jedoch Sensitivitätsverluste bzw. Resistenzen auch diesen Wirkstoff ergriffen (CHAPMAN, 1986).
In Kombination mit Nicarbazin konnte Narasin dessen toxische Wirkungen abschwächen (LONG et al., 1988), aber unter Hitzebelastung nicht verhindern (WIERNUSZ und TEETER, 1991). Eine simultane Verabreichung mit Roxarson erschien nicht erfolgreich (BAFUNDO et al., 1989).

2.5.4. Futtermittelrechtliche Grundlagen des Einsatzes von Monensin und Narasin

Monensin-Natrium (EWG Nr. E 757) und Narasin (EWG Nr. E 765) unterliegen als Futtermittelzusatzstoffe der Futtermittelverordnung. Hierbei sind sie in der Anlage 3 zur Futtermittelverordnung im Punkt 7.2. als zur Verhütung der Kokzidiose zugelassene Zusatzstoffe aufgeführt. Für beide Stoffe gilt als Angabe in der Gebrauchsanweisung: „Gefährlich für Einhufer“, „Dieses Futtermittel enthält einen Zusatzstoff aus der Gruppe der Ionophoren, gleichzeitige Verabreichung bestimmter Tierarzneimittel (z.B. Tiamulin) kann kontraindiziert sein.“ Die Zulassung für Monensin-Natrium ist gegeben für: Masthühner ohne Altersbeschränkung in einer Konzentration von 110 bis 125 ppm, für Junghennen bis zur 16. Lebenswoche in einer Konzentration von 110 bis 120 ppm sowie für Truthühner bis zur 16. Lebenswoche in einer Konzentration von 90 bis 100 ppm. Die Wartezeit nach dem Absetzen muß 3 Tage betragen. Narasin ist ausschließlich für Masthühner ohne Altersbeschränkung zugelassen. Die Dosis entspricht hierbei 60 bis 70 ppm, die Wartezeit 5 Tage.
Weiterhin ist Monensin-Natrium auch noch als Leistungsförderer, Anlage 3 zur Futtermittelverordnung, 1. Leistungsförderer, 1.1. Antibiotika, unter der EWG Nr. E 714 für Mastrinder in einer Konzentration von 10 bis 40 ppm zugelassen. Zuzüglich ist folgende Angabe in der Gebrauchs-

anweisung anzugeben: „In Ergänzungsfuttermitteln darf die Höchstmenge in der Tagesration nicht überschreiten: 140 mg für 100 kg Tierkörpergewicht, 6 mg für jeweils 10 kg Tierkörpergewicht darüber."

2.5.5. Probleme beim Einsatz ionophorer Carboxylsäure-Polyether

2.5.5.1. Vergiftungen

Vergiftungserscheinungen, ausgelöst durch die relativ unspezifische Wirkungsweise der ionophoren Antibiotika, können bei vielen Haus- und Nutztierrassen auftreten, wobei insbesondere Säuger empfindlich reagieren (GRÄFE et al., 1984). Die umfangreichsten Untersuchungen liegen für Monensin vor. Die LD_{50} für das Huhn beträgt hier nach MEDREA et al. (1991) 200 ppm im Futter, allerdings konnten KESHAVARZ und MCDOUGALD (1982) auch bei 300 ppm keine Erhöhung der Mortalitätsrate feststellen. Für andere Tierarten werden folgende Werte angegeben: Rind 20 bis 80 ppm, Schwein 50 ppm, Schaf 12 ppm, Pferd 2 bis 4 ppm bei oraler Aufnahme (LANGSTON et al., 1985; MOLLENHAUER et al., 1990).
Auch Narasin besitzt ein nicht zu unterschätzendes toxisches Potential, wobei auch hier das Problem der Verfütterung von Hühnerrationen an Säugetiere eine Hauptursachen für Vergiftungen darstellen dürfte (VAN HALDEREN et al., 1993; SALLES et al., 1994).
Die Anwendung dieser Antikokzidia stellt somit sowohl an die Futtermittelhersteller als auch an die Tierproduzenten hohe Anforderungen (PIETSCH und RÜFFLE, 1986). Von besonderer Bedeutung sind hierbei die Einhaltung der speziesspezifischen Dosierungen bzw. das versehentliche Verabreichen ionophorenhaltiger Futtermittel, vor allem an Einhufer (KAMPHUES et al., 1990; WHITLOCK, 1990; BEZERRA et al., 1999). Generell muß also bei Vergiftungserscheinungen in Betrieben mit gemischter Tierhaltung an eine Intoxikation mit Vertretern dieser Stoffgruppe gedacht werden.
Bei beruflicher Exposition und versehentlichen Rückständen im eßbaren Gewebe besitzt Monensin speziell für Risikogruppen, also bei Koronarerkrankungen, Behandlung mit Herzglykosiden, Hypertension und Diabetis, durchaus ein Gefahrenpotential für die menschliche Gesundheit (PRESSMANN und FAHIM, 1983).

2.5.5.1.1. Monensinvergiftung beim Huhn und anderen Nutzgeflügel

Bei Hühnern fallen klinisch Inkoordination, Paresen und schlaffe Paralysen auf. Das Spektrum reichte von verminderter Beweglichkeit bis zur Immobilität. Ebenfalls kam es zu Schläfrigkeit, Inappetenz, Anorexie, Apathie und Diarrhoe. Der sternoabdominalen Lage folgten nach Dekubitus auch seitliche Positionen, wobei die Tiere Kopf und Hals nach vorn bzw. die Ständer nach hinten streckten (HOWELL et al., 1980; LANGSTON et al., 1985; PIETSCH und RÜFFLE, 1986; REECE et al. 1986; BRAUNIUS, 1989; MOLLENHAUER et al., 1990; MEDREA et al., 1991; NOVILLA, 1992).
Als Folge der Intoxikation stellten sich pathologisch-anatomisch ausgeprägte Schäden an der Skelett- und Herzmuskulatur ein: Myokardvergrößerung und -blässe, Hydroperikard, subepikardiale Hämorrhagien. Pathologisch-histologisch zeigten sich insbesondere bei roten Muskelfasern zonig-dystrophische Degeneration, intermyofibrilläre Vakuolisation, Nekrosen sowie Entzündungszellen im betroffenen Muskelgewebe (HANRAHAN et al., 1981; WAGNER et al., 1983; MEDREA et al., 1991; NOVILLA, 1992). Ultrastrukturell bemerkenswert sind Mitochondrienveränderungen, ausgehend von Schwellung bis zur Cristolyse (MOLLENHAUER et al., 1990; NOVILLA, 1992). Weiterhin ergaben sich folgende Befunde: lymphohistiozytäre Hepatitis bzw. Dystrophie des Leberparenchyms, Hypercholie, katharralische Enteritis, kongestiv-hämorrhagische Ovarien mit späterer Involution und perifollikulärer Nekrose, Kongestion und spätere Dystrophie und Nekrose des Hodengewebes, Nekrosen an Urethra, Blutfülle im Kopf-Nacken-Bereich sowie Leber und Lunge, blutiges Exsudat innerhalb der Trachea, zarter und brüchiger Femur, Hypokal-

zämie und erhöhte Methämoglobinbildung (HOWELL et al., 1980; LANGSTON et al., 1985; MEDREA et al., 1991).
Pathophysiologisch führt die Monensineinwirkung erst zu gesteigerter Kontraktilität, später zu tonischer Kontraktion von Herzmuskel- und Skelettmuskelzellen, welches degenerative Veränderungen und damit verbundene Läsionen nach sich zieht (LANGSTON et al., 1985). Die Muskelschäden waren durch einen stark ansteigenden Kreatinkinase-Spiegel im Medium nachweisbar (SANDERCOCK et al., 1996). Monensin verringert den Gehalt an Cytochrom P-450, eine Sammelbezeichnung für eine Gruppe von Monooxygenasen, und Cytochrom b_5. Eine weitere Auswirkung des Monensins besteht in einer Alteration der Bildung und Fortleitung von Aktionspotentialen, welches höchstwahrscheinlich auf die veränderte intrazelluläre Na^+-Konzentration zurückzuführen ist (LACZAY et al. 1990a, 1991a).
Durch die Veränderungen an Herz und Leber könnten diese beiden Organe als sensitive Indikatoren für eine Monensinvergiftung herangezogen werden (WAGNER et al., 1983).
Auch für andere Bereiche der Geflügelhaltung wurden Monensinintoxikationen beschrieben: Putenzucht (HALVORSON et al., 1982; WAGES und FICKEN, 1988; FICKEN et al., 1989; PHILBEY, 1991; CARDONA et al., 1993), Straussen- (GREGORY et al., 1992; BAIRD et al., 1997) und Wachtelhaltung (SAWANT et al., 1990). Ionophore stellen für Puten in hühnerspezifischen Konzentrationen eine Intoxikationsgefahr dar, wie dies auch am Beispiel von Narasin durch DAVIS (1983), BEHR et al. (1988) sowie SÁLYI et al. (1988) gezeigt werden konnte und besonders Hähne und ältere Tiere betraf.

2.5.5.1.2. Diagnose und Therapie der Monensinintoxikation

Für das diagnostische Vorgehen im Bestand und am Einzeltier sind nach BRAUNIUS (1989) die ausgeprägte Symptomatik in schweren Fällen, Futter- sowie histologische Untersuchungen und Enzymbestimmungen (HOROVITZ et al., 1988) von Bedeutung. Differentialdiagnostisch sind NE, Botulismus, Mykotoxikosen, Kochsalzvergiftung, Reovirusarthritis und enzootischer Herztod abzuklären (NOVILLA, 1992).
Leider gibt es kein spezifisches Antidot zu Monensin. Mögliche Theapieversuche richten sich darauf, mittels Öl oder Aktivkohle fettlösliches Monensin oder die Endotoxine zerstörter Bakterien zu binden bzw. mittels Selen und Vitamin A eine Membranstabilisierung zu erreichen. Bei Broilern kann bei sofortigem Absetzen der überdosierten Futtermittel und Ruhe Rekonvaleszenz erreicht werden (PIETSCH und RÜFFLE, 1986). Zur Verminderung der Kontraktionen wurde von SANDERCOCK et al. (1996) Dantrolen als Muskelrelaxanz eingesetzt.

2.5.5.1.3. Ökonomische Auswirkungen

Die ökonomischen Verluste sind dosisabhängig. Bei REECE et al. (1986) erkrankten 20 % und verstarben maximal 10 % der Tiere bei einer Konzentration von bis zu 240 ppm und einem Alter von sieben Wochen. MEDREA et al. (1991) hingegen beobachteten bei bis zu 329 ppm Monensin folgende Todesraten: weiblich 15,5 % und männlich 51,5 %. Die hier beschriebenen Schäden an den Gonaden beider Geschlechter waren irreversibel. Auch HOWELL et al. (1980) berichteten von einem drastischen Absinken der Legeleistung bzw. Schlupfrate.

2.5.5.2. Inkompatibilitätsreaktionen mit Polyethern

Die wohl bedeutendste Reaktion dieser Art zeigte sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Polyethern und Tiamulin, einem semisynthetischen Derivat von Pleuromutilin, welches gegen Mycoplasmen zum Einsatz kommt. Allein ist Tiamulin gegen Kokzidien unwirksam, erhöhte aber in Kombination theoretisch die Aktivität der Polyether-Antibiotika (MEINGASSNER et al., 1979). Insbesondere Monensin, Narasin und Salinomycin erzeugten Inkompatibilitäten. LACZAY et al. (1989, 1990b) beschrieben eine hochsignifikante Verminderung der Wasser- und Futteraufnah-

me. Neben Todesfällen und verringerter Zunahme zeigte sich auch eine Absenkung der Lege- und Schlupfrate (HILBRICH und TRAUTWEIN, 1980; HORROX, 1980; REECE et al. 1986). Die klinischen Vergiftungssymptome beim Huhn entsprechen weitestgehend denen einer reinen Überdosierung mit Ionophoren, hervorgerufen durch verzögerte biliäre Elimination des Polyethers als Folge einer Inhibition der oxidativen Biotransformation durch Tiamulin (POTT und SKOV, 1981), und drücken sich in Muskelschwäche und Paraplegie aus. Histologisch bestehen allerdings Differenzen: intakte Herz- und Pektoralmuskulatur, myofibrilläre Lysis ohne Nekrosen (UMEMURA et al., 1984). Über detaillierte Mechanismen und Auswirkungen dieser Unverträglichkeitsreaktion berichteten weiterhin LACZAY et al. (1990a, 1991a,b), SIMON et al. (1991), MADEJ et al. (1993) sowie RÁTZ et al. (1997).
Des weiteren sind Unverträglichkeiten zwischen Monensin und einigen anderen Antibiotika bzw. Chemotherapeutika zu erwarten bei: Erythromycin, Chloramphenicol, Sulfaquinoxalin, Sulfadimidin, Sulfadimethoxin (DORN et al., 1983; FRIGG et al., 1983). Wiederum verhielt sich Monensin in verringerter Dosis, potenziert durch Doukvin (Antioxidanz), kompatibel zu Erythromycin, Sulfaquinoxalin, Sulfachlorpyrazin sowie Flumequin, Tylosin und Kitasamycin (VARGA et al., 1994; LEHEL et al., 1995a,b). Letztere drei Substanzen sind auch zusammen mit Narasin einsetzbar, nicht jedoch Erythromycin, Sulfachlorpyrazine und Sulfaquinoxaline (LACZAY et al., 1989).
Die Kombination von Polyethern mit bestimmten Antioxidantien im Futter kann sich in Wachstumsdepressionen niederschlagen (PROHÁSZKA et al., 1987; VARGA et al., 1994). In der Putenhaltung sollte Monensin nicht zusammen mit Furazolidon zum Einsatz kommen (CZARNECKI, 1990). VANYI et al. (1989) wiesen auf eine negative Interaktion von T2-Fusariotoxin und Monensin auf das Wachstum hin. Ebenfalls kam es durch das Toxin zu einer beträchtlichen Verringerung der LD_{50} von Narasin.

2.5.5.3. Resistenzen gegen Polyether

Auch nach jahrelanger massiver Anwendung ionophorer Antikokzidia ergab sich ein sehr günstiges Bild hinsichtlich der Resistenzentwicklung (CHAPMAN, 1976; JEFFERS, 1978, 1981a,b; LONG, 1984), wodurch sich die Vertreter dieser Stoffgruppe als Mittel der Wahl zur perfekten Kokzidiosekontrolle in großtechnischen Hühnerhaltungen etablierten.
Aber diese optimistischen Prognosen wurden von der Zeit eingeholt. Wirkungsverluste entwikkelten sich, wenn auch langsam, über Membranveränderungen, welche die Penetration der Ionophoren in die Parasiten verhinderten (AUGUSTINE et al., 1987). Anfänglich wurde noch in der Mehrzahl der Fälle von eingeschränkter Sensitivität statt Resistenz gesprochen (WEPPELMANN et al., 1977; CHAPMAN, 1979, 1982; MCDOUGALD, 1981), wobei sich wenig später schon eine Verschiebung dieses Verhältnisses zugunsten der Resistenzen ergab (MCDOUGALD et al., 1986, 1987a). Ein geringer antikokzidieller Effekt stand ganz offensichtlich mit der Zeitdauer sowie der massiven und weitverbreiteten Anwendung in Zusammenhang, besonders ersichtlich bei Monensin (MCDOUGALD, 1981; ROTIBI et al., 1989). Es erwies sich, daß die längere Gabe suboptimaler Dosen eine Selektion unempfindlicher Kokzidien begünstigte (BEDRNIK, 1983).
Durch den weiteren Großeinsatz dieser Substanzen hat sich die Resistenzlage drastisch verschlechtert, welches zu weltweiten Problemen in der Geflügelhaltung führte (BEDRNIK et al., 1987; CHAPMAN und SHIRLEY, 1989; SALISCH und SHAKSHOUK, 1989, 1990; CHAPMAN und HACKER, 1994; PEETERS et al., 1994; STEPHEN et al., 1997). Herauszuheben ist, daß die Sensitivität der einzelnen *Eimeria*-Spezies gegenüber den verschiedensten Antikokzidia und auch deren Vorkommen in den einzelnen Geflügelbeständen stark von den zum Einsatz gekommenen Mitteln abhängig ist (BRAUNIUS, 1985, 1986; MATHIS et al. 1983; SALISCH et al., 1989; CHAPMAN und HACKER, 1994; PEETERS et al., 1994).
Allerdings spielen nicht nur klinische Kokzidioseausbrüche eine Rolle im Verlustgeschehen. BRAUNIUS (1983), SALISCH et al. (1989) sowie PEETERS et al. (1994) wiesen insbesondere auf subklinische Kokzidiosen, welche durch die weit verbreiteten Sensivitätseinschränkungen einen

hohen Stellenwert erlangten, und die daraus resultierenden Kontrollnotwendigkeiten hin. Reduzierte Sensitivität bedeutet noch nicht sofortige Einbußen im ökonomischen Bereich, da diese durch eine gesteigerte Immunität gedämpft werden können, sondern bildet ein Entscheidungskriterium für den Wechsel zu einer anderen antikokzidiellen Programmgestaltung.

2.5.5.3.1. Stabilität der Resistenzen gegen ionophore Antikokzidia

Über die Stabilität von verminderter Sensitivität bzw. Resistenz liegen wiedersprüchliche Ergebnisse vor. Während bei JEFFERS und BENTLAY (1980) sowie CHAPMAN (1986) ein permanenter Wirkungsverlust gegenüber Monensin eintrat, erlangten bei CHAPMAN (1984) die Erreger ihre Sensitivität unter Abwesenheit von Monensin zurück. Auch MATHIS et al. (1983), BEDRNIK et al. (1987) berichteten über die mögliche Wiederherstellung der Erregersensitivität bei längerer Ionophorenabstinenz. Dieser für die Praxis bedeutsame Effekt scheint unter dem Selektionsdruck beim Einsatz eines anderen Antikokzidiums wesentlich schneller oder überhaupt nur dann abzulaufen (ROMMEL, 1987; GREUEL, 1992; CHAPMAN und HACKER, 1994).

2.5.5.3.2. Kreuzresistenzen innerhalb der Polyether

Über Kreuzresistenzen innerhalb der ionophoren Polyether liegen kontroverse Ergebnisse vor. Eindeutige Beweise hierfür ergaben sich innerhalb der Klasse der monovalenten Carboxylsäure-Ionophoren (STALLBAUMER und DAISY, 1988; BEDRNIK et al., 1987, 1989; CHAPMAN und HAKKER, 1994). Unsicher hingegen ist eine Kreuzresistenz zwischen dieser Klasse und dem divalenten Vertreter Lasalocid (CHAPMAN und HACKER, 1994). Während JEFFERS und BENTLEY (1980), RUFF (1981), CHAPMAN (1986), CHAPMAN und SHIRLEY (1989) sowie ZHU und MCDOUGALD (1992) eine Kreuzresistenz befürworteten, konnte dieses aus den Ergebnissen von WEPPELMANN et al. (1977), MCDOUGALD (1981), VOETEN und JANNSEN (1985) sowie BEDRNIK et al. (1985, 1987, 1989) nicht abgeleitet werden. MCDOUGALD et al. (1987a,b) sprachen von einer inkompletten Kreuzresistenz zwischen den ionophoren Antikokzidia, wobei sich ihre Untersuchungen auch auf Maduramicin, einen monovalenten Monoglykosid-Polyether, erstreckten. Während es bei STEPHEN et al. (1997) zu Kreuzresistenzen von Maduramicin mit monovalenten Polyethern kam, konnte durch SALISCH und SHAKSHOUK, (1990) sowie BEDRNIK et al. (1989) eine deutliche Wirkungsverbesserung festgestellt werden. BEDRNIK et al. (1989) erklärten die unterschiedlichen Ergebnisse mit differierender Pathogenität bzw. erhöhten Inokulationsdosen der Kokzidien, welche die antikokzidiellen Möglichkeiten aller Mittel überforderten, und vertraten die Hypothese, daß sich aufgrund verschiedener Wirkungsmechanismen Kreuzresistenzen nur innerhalb der einzelnen Polyetherklassen ausbilden.

2.5.5.3.3. Kreuzresistenzen zu anderen antikokzidiellen Wirkstoffgruppen

Zu anderen ebenfalls gegen Kokzidien eingesetzten Substanzen entwickelten die Ionophoren keine Parallelresistenzen, wie JEFFERS (1981b) am Beispiel von Narasin mit Amprolium, Clopidol, Decoquinat, Nicarbacin und Robenidin nachweisen konnte. Weitere Belege hierfür finden sich z.B. bei RUFF (1981), ROMMEL (1987), STALLBAUMER und DAISY (1988) sowie BEDRNIK et al (1985). Lasalocid-resistente Stämme von *Staph. aureus* bzw. *Bacillus spp*. entwickelten zwar Kreuzresistenzen zu Monensin und Narasin, nicht aber zu anderen Antibiotikaklassen (LIU, 1982).

3. Material und Methoden

3.1. Versuchsaufbau

Die zur Lösung der in der Einleitung formulierten Ziele der Arbeit notwendigen experimentellen Infektionen wurden in drei Versuchen zu je elf Versuchsgruppen durchgeführt.
Dem Basisfutter wurden die zu testenden Leistungsvermittler[1)] bzw. ionophoren Antikokzidia[1)] in praxisüblichen Konzentrationen beigemischt. Tylan[1)] enthält als antibiotisch wirksame Komponente Tylosintartrat und wurde in den entsprechenden Gruppen nach Verenden des ersten Tieres in therapeutischer Dosis über das Tränkwasser verabreicht (Tab. 3).
Die einzelnen Versuchsgruppen werden in den nachfolgenden Abhandlungen und in Übereinstimmung mit den in Tab. 3 genutzten Gruppenbezeichnungen gekennzeichnet. Für die Gruppen mit Leistungsförderer-Futtermischungen gilt somit: Avilamycin-Gruppe (AVI), Avoparcingruppe (AVO), Virginiamycin-Gruppe (VIR); für die Gruppen mit ionophoren Antikokzidia: Monensin-Gruppe (MON) und Narasin-Gruppe (NAR). Die Gruppen mit Avilamycin und Monensin bzw. Narasin in der Ration werden mit AVI+MON respektive AVI+NAR bezeichnet. Die nichtinfizierte Kontrollgruppe (NEG), infizierte Kontrollgruppe (POS) sowie die infizierte Kontrollgruppe mit Tylosin (POS+TYL) erhielten niemals Futtermittelzusatzstoffe in der Ration. Neben den Tieren von POS+TYL erhielten auch die Hühner einer zweiten Narasin-Gruppe nach Verenden des ersten Tieres Tylosin via Tränkwasser, folgend mit NAR+TYL gekennzeichnet.

Tab. 3: Einteilung der 275 Tiere eines Versuchs mit Konzentrationen der gruppenspezifischen Futtermittelzusatzstoffe bzw. Tylan

Gruppenbezeichnung	Tierzahl (n)	Zusatzstoffe und deren Konzentrationen	Infektion erfolgte
NEG	25	ohne	nein
POS	25	ohne	ja
AVI	25	Avilamycin (10 ppm) *	ja
AVO	25	Avoparcin (15 ppm) *	ja
VIR	25	Virginiamycin (20 ppm) *	ja
NAR	25	Narasin (70 ppm) *	ja
MON	25	Monensin (100 ppm) *	ja
POS+TYL	25	Tylan (0,5 g/l) **	ja
AVI+NAR	25	Avilamycin (10ppm) * + Narasin (70 ppm) *	ja
AVI+MON	25	Avilamycin (10ppm) * + Monensin (100 ppm) *	ja
NAR+TYL	25	Narasin (70ppm) * + Tylan (0,5 g/l) **	ja

* dem Basisfutter beigemischt, ** Tylosintartrat (in therapeutischer Dosis metaphylaktisch nach Verenden des ersten Gruppentieres der Tränke zugesetzt)

[1)] Die eingesetzten Leistungsförderer Avilamycin (Maxus®, Elanco Animal Health), Avoparcin (Avotan®, Roche), Virginiamycin (Stafac®, Pfizer Animal Health), Antikokzidia Monensin (Coban®, Elanco Animal Health), Narasin (Monteban®, Elanco Animal Health) und Tylosin (Tylan® soluble ad us. vet., Elanco Animal Health) wurden freundlicherweise von Herrn Dr. med. vet. H. Kröger (Elanco Animal Health) zur Verfügung gestellt.

3.2. Tiere und Tierhaltung

Die in den Untersuchungen eingesetzten 825 Küken entstammten der Zuchtlinie *cobb* der Firma WIMEX-Agrarprodukte Rosefeld/Dessau. Hinsichtlich Vitalität und Konstitution verhielten sich die Eintagsküken einheitlich. Es erfolgte keine Geschlechtertrennung. Von 10 % der Tiere wurden vor der Einstallung Kotproben entnommen und auf Salmonellen untersucht [2)].
Über eine hohe Besatzdichte von 25 Tieren/m^2 wurde *post infectionem (p.i.)* ein hoher Infektionsdruck aufgebaut, siehe BALAUCA et al. (1976) und KÖHLER et al. (1977).
Die Haltung erfolgte bodenintensiv in aneinandergrenzenden Holzabteilen. Ein direkter Kontakt der Tiere der einzelnen Gruppen war nicht möglich. Der Fliesenboden wurde einmalig zu Versuchsbeginn mit einer ca. 5 cm dicken Schicht Hobelspäne eingestreut, welche im Gegensatz zu Sägespänen eine weitaus geringere Staubentwicklung aufweisen. Nach Beendigung jedes Versuchs wurde der gesamte Stall entmistet, mittels Hochdruckreiniger gesäubert und abschließend desinfiziert. Als Desinfektionsmittel kam hierbei Fesia form® (25 % Formaldehyd in einer synthetische Detergentien enthaltenden wäßrigen Lösung) in der für Geflügelställe zu benutzenden 5%igen Gebrauchslösung zum Einsatz.
Die Stalltemperatur wurde dem Alter entsprechend gestaltet, wobei je eine höhenverstellbare Infrarotlampe pro Abteil als zusätzliche Wärmequelle (Zonenbeheizung) diente. Dem erhöhten Wärmebedarf der Küken entsprechend, wurde eine Anfangstemperatur von 35 °C mit einer wöchentlichen Absenkung um je 3 °C eingehalten. Diese Temperaturen gelten als Optimum für Küken vom Masttyp (SIEGMANN, 1992). Die relative Luftfeuchte lag zwischen 65 und 80 %. Luftfeuchte und Temperatur wurden während der gesamten Versuchszeit durch Thermohygrographen (Typ W 405, Fa. Feingerätebau K. Fischer) überwacht. Die Lüftung erfolgte mittels entsprechend dimensionierten und regelbaren Ventilatoren als Sauglüftung mit Unterdruck, wobei, die allgemeinen Grundlagen der Lüftungs- und Wärmehausaltsberechnung berücksichtigend, im Winter ein sechsfacher und im Sommer ein zwölffacher Luftwechsel realisiert wurde.
Der Lichttag betrug 24 Stunden in den ersten drei und 20 Stunden an allen folgenden Tagen. Die Beleuchtung erfolgte künstlich mittels Leuchtstoffröhren, eine gleichmäßige Ausleuchtung aller Abteile gewährleistend. Die Beleuchtungsstärke lag bei ca. 250 Lux in Augenhöhe der Tiere (Luxmeter 0500, Fa. Testo). Die vierstündige Dunkelphase verlief ohne Unterbrechungen.

3.3. Futtermittel und Fütterung

Als Basisfutter diente ein antibiotika- und chemotherapeutikafreies [3)] Alleinfutter für Entenküken der Firma LEIKRA (Leipzig).
Das in mehliger Form vorliegende Futter war wie folgt zusammengesetzt: Weizen, dampferhitztes Sojaextraktionsschrot, Mais, Weizennachmehl, Triticale, Fleischknochenmehl, Tiermehl, Gerste, Rapssaat, Pflanzenöle und Zusatzvormischung. Insgesamt wies es 22,00 % Rohprotein, 5,20 % Rohfett, 3,30 % Rohfaser, 5,70 % Rohasche, 1,10 % Calcium, 0,75 % Phosphor, 0,16 % Natrium und 0,35 % Methionin auf. Als Zusatzstoffe enthielt das Futter je kg: 12500 I.E. Vitamin A, 3000 I.E. Vitamin D3, 45 mg Vitamin E und 10 mg Kupfer. Der Energiegehalt des Futtermittels (ME) lag bei 12,2 MJ.

---

2) ausgeführt durch Frau Dr. E. Ullrich vom Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

3) Als rückstands- und einwandfreies Futtermittel durch Lebensmittellabor (Hoppegärtner) und Herrn Dr. E. Bucher (Bayerische Landesanstalt für Ernährung, München) untersucht und bestätigt.

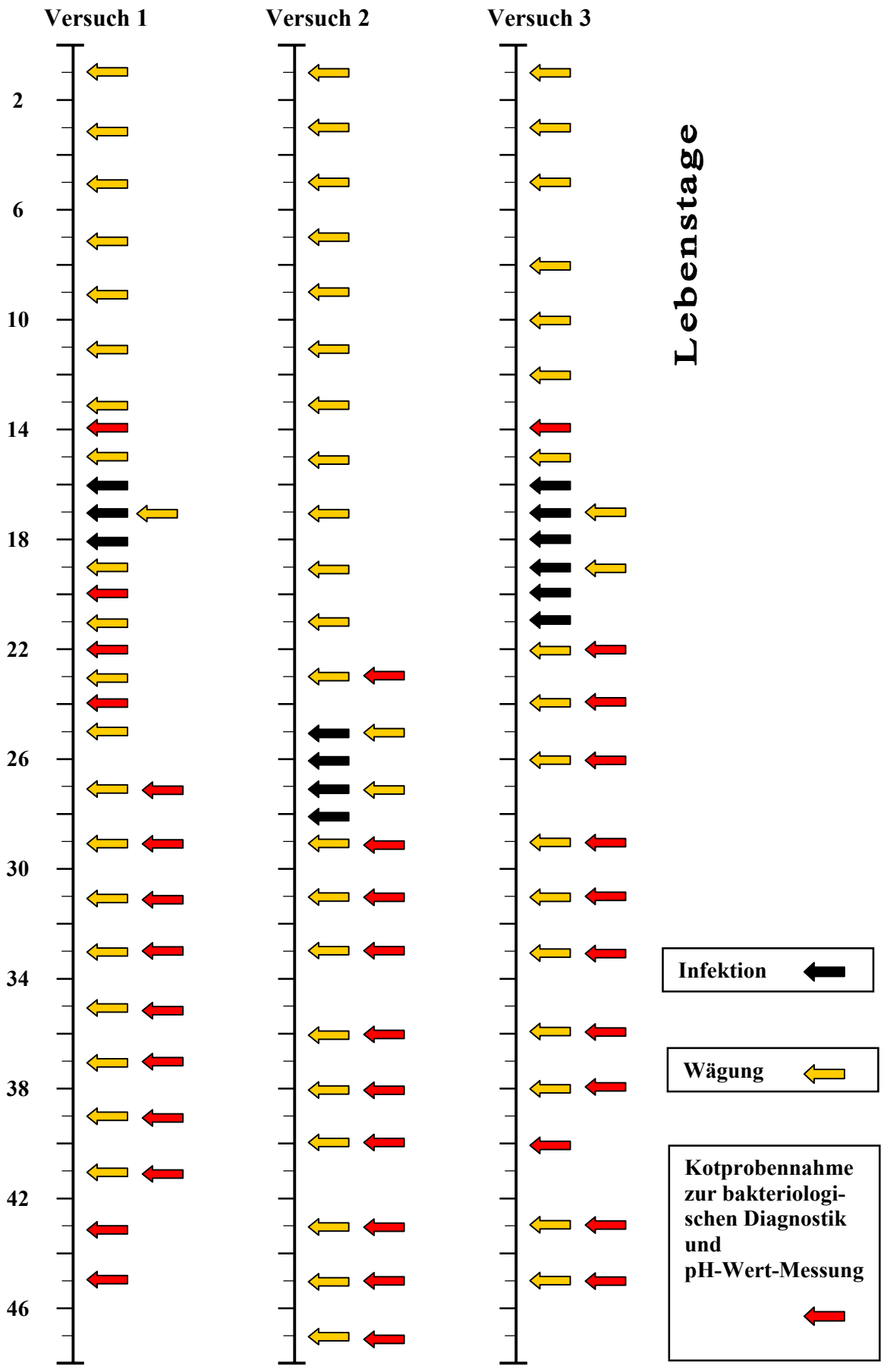


Abb. 1: Versuchsablauf, wobei die Pfeile die am jeweiligen Lebenstag – vertikale Achse – durchgeführten verschiedenen Arbeitsschritte angeben.

Diesem Basisfutter wurden die in Tab. 3 ersichtlichen Konzentrationen an Leistungsförderern und/oder ionophoren Kokzidiostatika beigemischt. Von allen Mischungen wurden Proben gezogen, welche gemäß den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft auf Exaktheit der zu erreichenden Wirkstoffkonzentrationen untersucht wurden [4)].
Die Küken erhielten vom ersten Lebenstag an die für die einzelnen Versuchsgruppen spezifischen Mischungen. Eine kontinuierliche Futterversorgung war gewährleistet. Gleiches gilt für Wasser, welches über Stülptränken verabreicht wurde.

3.4. Versuchsablauf

3.4.1. Mikrobiologische Untersuchung

3.4.1.1. Bakterienstamm

Zum Einsatz kam der *Cl. perfringens* Typ A-Stamm 3624 (Abb. 3) der *American Type Culture Collection* (ATCC, Manassas, VA). Nach WEIS und STRONG (1967) gilt ATCC 3624 als einer der klassischen infektiösen Erregerstämme der nekrotisierenden Enteritis und zeichnet sich durch gute α-Toxinbildung und Thermolabilität aus. So griffen z.B. auch KÖHLER et al. (1974b), STUTZ und JOHNSON (1976) sowie STUTZ et al. (1983a,b,c,d) für ihre Untersuchungen auf diesen Stamm zurück.
In Vorbereitung des Versuchs wurde der Erreger auf Zeißler-Platten subkultiviert und bei 37 °C anaerob bebrütet. Von den gut gewachsenen Einzelkolonien wurden Reinkulturen gewonnen. Nach einer 24stündigen Voranreicherung wurden je Versuch drei Liter Tarozzi-Bouillon (TAROZZI, 1905), Anlage 1, beimpft und 24 Stunden bei 37 °C anaerob bebrütet.
Ebenfalls wurde die In-vitro-Empfindlichkeit des Stammes gegenüber den eingesetzten Zusatzstoffen getestet (siehe Anmerkung [2)] S. 58).

3.4.1.2. Inokulationstechnik

Die artefizielle Infektion wurde mittels der von ARNOLD und VISSIENNON (1990) entwickelten Methode der intraduodenalen Applikation von Flüssigkeiten bei Küken ausgeführt, durch welche eine negative Beeinflussung von Inokulationskulturen bei der Magenpassage ausgeschlossen wird. Diese Methode gilt als sicher, wie Untersuchungen an Eintagsküken belegten, und ist relativ einfach in ihrer Handhabung.
Hierbei wird vorsichtig und unter ständiger palpatorischer Kontrolle eine starre Knopfkanüle via Mundhöhle, Oesophagus, Kropf, Drüsen- und Muskelmagen in das Duodenum vorgeschoben (Abb. 2). Um Verletzungen zu vermeiden, muß den anatomischen Gegebenheiten unbedingt Rechnung getragen werden, insbesondere beim Eindringen in den Ösophagus, dem Passieren des Kropfes bzw. dem Auffinden und Überwinden des Pylorus. Wichtig ist die gute Fixation des Kükens in Rückenlage durch einen Helfer.
Die Tiere werden nur mäßig gestreßt und aufgrund der geringen Abwehrbewegungen ist ein Einsatz von Sedativa nicht erforderlich. Mittels dieser Methode kann durchschnittlich ein Tier pro Minute behandelt werden.

[4)] Gemäß den Richtlinien der Europäischen Union wurde die Richtigkeit der Konzentration der zugemischten Futtermittelzusatzstoffe von Herrn Dr. E. Bucher (LfE, München) bestimmt: für Avilamycin, Avoparcin und Virginiamycin durch mikrobiologisches Diffusionsverfahren, für Narasin und Monensin mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

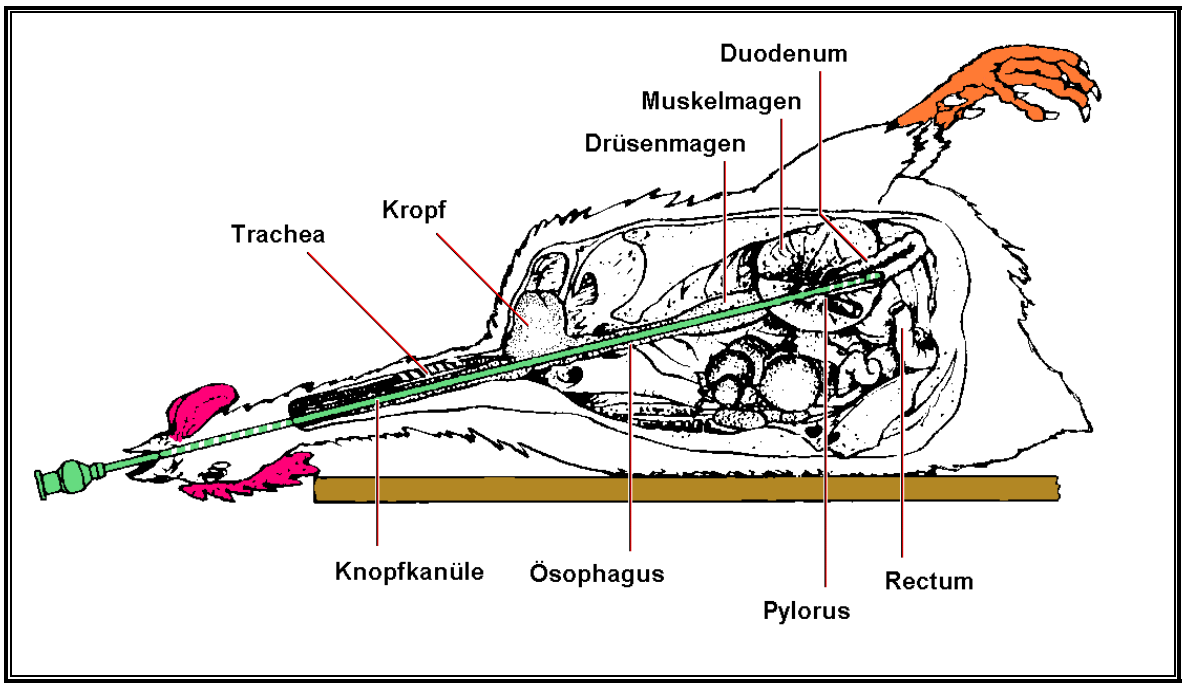


Abb. 2: Halbschematische Darstellung der intraduodenalen Applikation von Flüssigkeiten bei Broilerküken nach ARNOLD und VISSIENNON (1990)

3.4.1.3. Infektionsplan

Während eines Applikationszeitraums von drei, vier und sechs Tagen in den Versuchen 1 bis 3 erfolgte die Inokulation der Clostridien-Vollkultur im Abstand von jeweils 24 Stunden in einer Menge von je 2 ml Bouillon pro Tag und Tier nach dem in 3.4.1.2. beschriebenen Verfahren. Die Erstinfektion erfolgte im Versuch 1 und 3 am 16. Lebenstag, respektive Versuch 2 am 25. Lebenstag (Abb. 1). Für die weiteren Erörterungen zur Arbeit gilt, daß erst ab einem Tage nach Applikation der letzten Infektionsdosis vom postinfektionellen *(p.i.)* Zeitraum gesprochen wird.

3.4.1.4. Quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung der Inokulationsflüssigkeit

Die Bestimmung der Gesamt-*Cl. perfringens*-Keimzahl pro Volumeneinheit der beimpften Leber-Leber-Boulion erfolgte unmittelbar vor Versuchsbeginn und wurde nach dem Koch`schen Plattenverfahren mit anschließender Umrechnung KBE pro Milliliter durchgeführt. Die Keimkonzentration schwankte zwischen minimal 2,4 x 10^7 und maximal 3,9 x 10^8 KBE/ml.
Als Agar fand der Tryptose-Sulfit-Cycloserin-Agar (TSC-Agar) der Firma Merck (Darmstadt) Verwendung, welcher den Clostridien beste Entwicklungsmöglichkeiten bietet. Aufgrund seines Gehaltes an Sulfit und Eisensalz kommt es zu einer Schwarzfärbung der schwefelwasserstoffbildenden Kolonien von *Cl. perfringens*. Der Zusatz von Cycloserin hemmt einerseits die Begleitflora und verhindert andererseits durch die Entstehung kleinerer Kolonien eine nachteilige diffuse Einfärbung des Nährbodens (Abb. 4).

3.4.2. Gewichtskontrolle

Die erste Wägungen erfolgten zum Zeitpunkt der Einstallung mit dem Ziel, möglichst homogene Gruppendurchschnittsgewichte zu erreichen. Nachfolgende Einzeltierwägungen des gesamten Bestands erfolgten nach dem in Abb. 1 ersichtlichen Zeitplan. Bei einem Gewicht unter 2.000 g Lebendmasse kam die Waage PT 2100, darüber die Waage PT 6 (Sartorius AG, Göttingen) zum Einsatz.

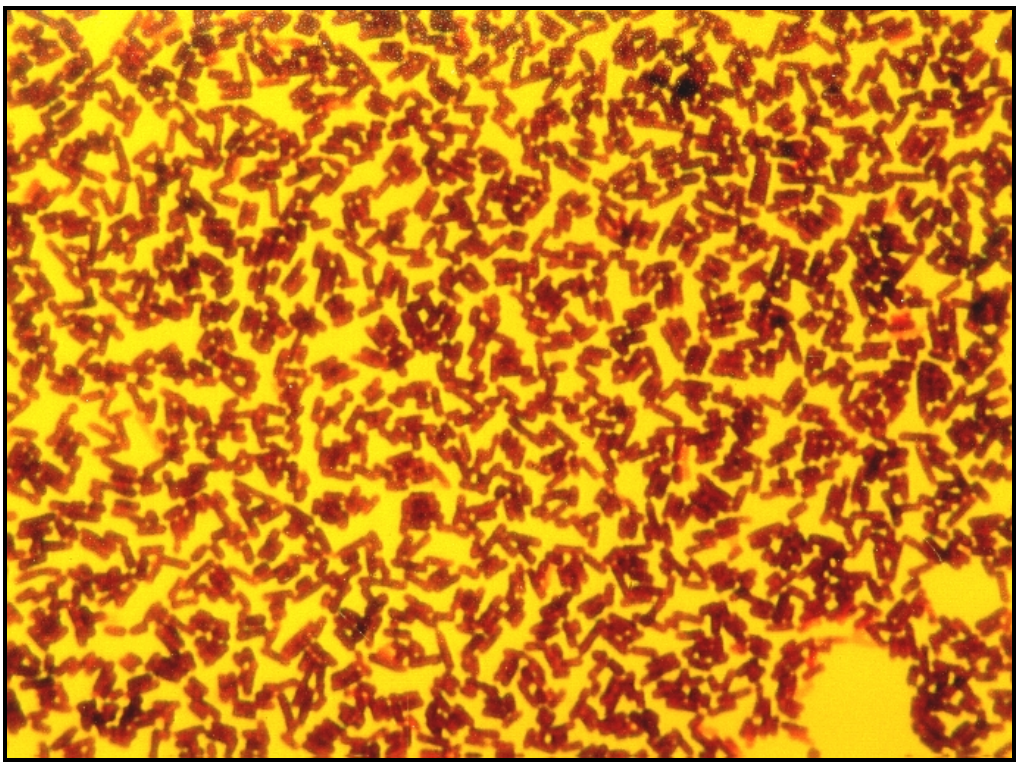


Abb. 3: **G**rampositive, plumpe Stäbchen von *Cl. perfringens* Typ A-Stamm ATCC 3624 (Gram-Färbung, Ölimmersion, 1000x)

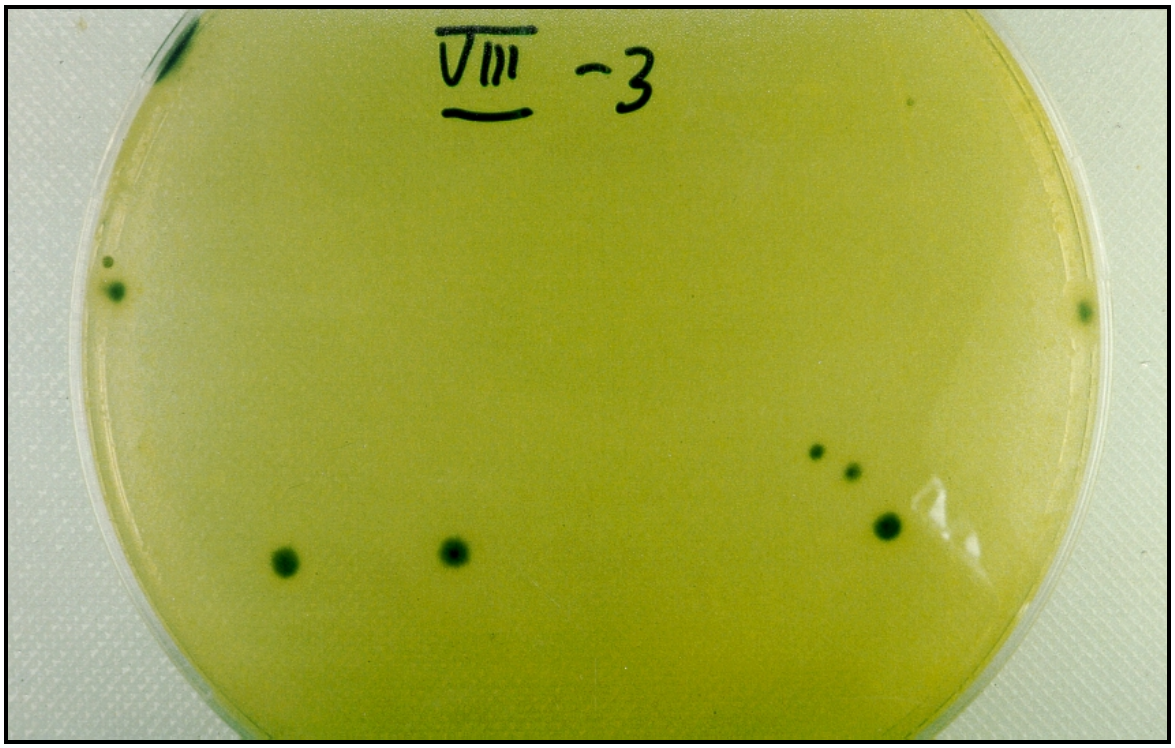


Abb. 4: Schwarze Koloniefärbung vom *Cl. perfringens* (ATCC 3624) auf Tryptose-Sulfit-Cycloserin-Agar (TSC-Agar) nach dreitägiger anaerober Bebrütung bei 37 °C (1,5x)

3.4.3. Postinfektionelle Untersuchungen

3.4.3.1. Ermittlung von Morbidität und Mortalität

Mit dem Ziel der Erfassung klinischer Anzeichen oder Todesfälle wurde der Tierbestand im Infektionszeitraum und *p.i.* mindestens dreimal pro Tag hinsichtlich Morbidität und Mortalität kontrolliert und in die Kriterien gesund, erkrankt und verendet aufgeteilt. Eine graduelle Abstufung der Schwere der Erkrankung am Einzeltier konnte aufgrund der relativen Unspezifik der Symptome nicht erfolgen.

3.4.3.2. Kotuntersuchung

Zwei Tage *ante infectionem (a.i.)* und mehrfach *p.i* (Abb. 1) und in jeder Gruppe wurden Kotproben gewonnen und untersucht. Zur Bearbeitung kamen die ersten fünf abgesetzten Exkremente aus einer Anzahl von zehn zufällig ausgesuchten Tieren je Gruppe.
Alle 55 Kotproben pro Untersuchungstag wurden auf ihren pH-Wert untersucht (Elektronisches pH-Meter *Sentron 501 PocketFET*, Fa. Sentron Inc., Federal Way, WA, USA). Danach erfolgte das Verbringen der fünf Einzelproben je Versuchsgruppe zu gleichen Volumenanteilen mittels steriler Impfösen in Ringerlösung. Hieraus wurde nach zweiminutigem intensiven Schütteln (Reagenzglasschüttler *Reax 2000*, Firma Heidolph) die quantitative bakteriologische Untersuchung über Verdünnungsreihe und Plattenverfahren mit Koloniezählung (siehe 3.4.1.4.) durchgeführt. Aus dem verbleibenden Restkot wurde eine wiederum volumengleiche Mischung hergestellt, welche mittels *Moisture Analyser MA 30* (Sartorius AG, Göttingen) zur Trockensubstanzbestimmung herangezogen wurde. Aus Koloniezahl und Trockensubstanz (TS) konnte die KBE/ml Originalsubstanz errechnet werden.

Tab. 4: Anzahl der Einzeltierwägungen zur Erfassung der Körpermasseentwicklung und Anzahl der Kotproben bzw. der Ergebnisse der Kotproben aus allen drei Versuchen

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	**Σ**
Wägungen	5.775	6.050	5.225	17.050
Kotproben	715	550	649	1.914
pH-Wert-Messungen	715	550	649	1.914
bakteriologische Untersuchungen	143	110	132	385
TS-Bestimmungen	143	110	132	385

3.4.4. Postmortale Untersuchungen

Verendete Tiere wurden pathologisch-anatomisch und -histologisch untersucht, wie von VISSIENNON (1991) ausgeführt. Nach der Sektion erfolgte die Entnahme von Organ- und Gewebsteilen zur Herstellung histologischer Präparate [5)]. Folgende Organe und Gewebsteile wurden herangezogen: Duodenum, Jejunum, Ileum, Caecum, Leber und Niere.

5) Die Anfertigung der histologischen Präparate erfolgte durch Frau M. Wipplinger vom Institut für Veterinär-Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig.

Besonderes Augenmerk galt bei den Darmschnitten der Anwesenheit und Lokalisation von *Cl. perfringens* im Darmlumen, dem Epithelzustand, intraepithelialen Granulozytenansammmlungen sowie Hyperämien im Bereich der terminalen Gefäße, besonders der Zottenkapillaren. Nach den Ergebnissen der Sektion erfolgte die Differenzierung in *„an CPE verendete Tiere“* oder *„verendet infolge anderer Ursachen“*.
Weiterhin wurde der Darminhalt der verendeten Küken wie in Punkt 3.4.3.2. untersucht, wobei jedoch zäkale und jejunale Bestandteile getrennt bearbeitet wurden. Ebenfalls erfolgte an diesen Tierkörpern eine Kontrolle auf Salmonellenbefall (siehe Anmerkung [2)] S. 58).

3.5. Biostatistik

Die während der Versuchsreihen erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm *SPSS for Windows 6.1.2.* statistisch bearbeitet. Die für die statistische Auswertung zur Verfügung stehenden Datenmengen sind in Tab. 4 dargestellt.

3.5.1. Biostatistische Verfahren

1. Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen und Medianwerte, weiterhin des 1. und 3. Quartils bei nichtnormalverteilten Parametern (*Cl. perfringens*-Nachweis).
2. KOLMOGOROV-SMIRNOV- bzw. SHAPIRO-WILKS-Test: zwei Tests auf Normalverteilung.
3. 1-faktorieller Varianzanalyse mit anschließendem DUNCAN-Test für die multiplen Mittelwertvergleiche bei normalverteilten Parametern.
4. KRUSKAL-WALLIS H-Test: Parameterfreies Gegenstück zur Varianzanalyse, welche als Verallgemeinerung des U-Tests prüft, ob k Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen.
5. MANN-WHITNEY`s U-Test: Verteilungsunabhängiges Gegenstück zum parametrischen t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte, welcher prüft, ob zwei unabhängige Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen.
6. WILCOXON`s paarweiser Differenzen-Rangsummen-Test: Parameterfreies Gegenstück zum t-Test zum Vergleich zweier Stichproben mit paarweise einander zugeordneten Elementen, welcher prüft, ob die Stichproben einer Grundgesamtheit entstammen.
7. FRIEDMANN-Test: Zweifache Varianzanalyse mit Rangzahlen mittels verteilungsunabhängigem Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz, welcher prüft, ob die Stichproben der selben Grundgesamtheit entstammen.
8. Rangkorrelationskoeffizient nach SPEARMAN: Korrelationskoeffizient für nicht normalverteilte Werte.
9. Darstellung in Säulen- und Liniendiagrammen.

3.5.2. Verfahrensbeschreibung zur Ermittlung der Befallsextensität innerhalb der gesamten postinfektionellen Versuchsdauer

Zur Erfassung der Befallsextensität in den Gruppen über den gesamten Zeitraum *p.i.* wurde versucht, über die Modifikation des *Intrazerebralen Pathogenitätsindex* (ICPI) aus der Entscheidung der Kommission vom 12.05.1993 über die Kriterien zur Einstufung von Drittländern hinsichtlich der Geflügelpest und der Newcastle-Krankheit bei der Einfuhr von lebendem Geflügel und Bruteiern (93/342/EWG) ein geeignetes mathematisches Instrument zu schaffen. Eine Veränderung des ICPI war insofern erforderlich, da im vorliegenden Falle kein definierter Ausgangs- (gesund) und Endpunkt (Tod der Tiere) feststand. Es war mit schwankenden Tierzahlen und der Genesung einer bestimmter Anzahl von Hühnern zu rechnen. Somit waren Prozentwerte dem Punktesystem aus dem ICPI vorzuziehen. Da es unter den Versuchsbedingungen zu einer nur geringen Anzahl von Todesfällen kam, wurde das Hauptaugenmerk auf die zwei Kriterien *gesund* und *erkrankt* gelegt. Verendete Tiere wurden am Todestag noch unter letzterer Rubrik

erfaßt. Die Prozedur bestand also in der Berechnung des prozentualen Anteils gesunder Tiere zur Gesamtpopulation der Gruppe. Diese Prozentangaben wurden addiert und durch die Anzahl der Tage mit Datenerfassung dividiert. Die erhaltenen Werte stellen demnach den prozentualen Anteil gesunder Hühner pro Gruppe und dem Versuchszeitraum *p.i.* dar. Da die Gesundheit bzw. klinische Unauffälligkeit der Hühner das entscheidende Beobachtungskriterium darstellte, wurde die Bezeichnung *Sanitätsindex* gewählt. Diese Werte stehen somit in einem direkten negativen Zusammenhang zur Befallsextensität.
Das Verfahren berücksichtigt nicht die Intensität und den zeitlichen Verlauf der Erkrankung, da sowohl wenige Fälle über eine lange Zeit, als auch viele kurzzeitig betroffene Tiere zum selben Ergebnis führen können. Auch waren durch die unterschiedlichen Versuchsansätze bzw. Beobachtungszeiträume Vergleiche nur innerhalb eines Versuchs zulässig, mit Ausnahme von Betrachtungen über den Einfluß des Inokulationsmodus.
Die erhaltenen Prozentwerte flossen in die Versuche zur Herstellung von Korrelationen zu den Mastendgewichten, den Trockensubstanzwerten und *Cl. perfringens*-Konzentrationen aus den Kotproben ein. Die hierfür nötigen Berechnungen erfolgten mittels Rangkorrelationskoeffizient nach SPEARMAN. Die Mastendgewichte wurden durch die Gruppenmittelwerte am letzten Tag der Gewichtserfassung verkörpert.

3.5.3. Verfahren zur Ermittlung der Variabilität der pH-Werte

Ein Kriterium für die Wirksamkeit von Leistungsförderern auf den tierischen Organismus ist die Stabilisierung des pH-Wertes im Darm.
Um Unterschiede in den einzelnen Gruppen bezüglich dieser Problematik zu ermitteln, wurden von allen gewonnenen Kotproben die pH-Werte ermittelt. Als statistisches Verfahren wurden hierzu Variationskoeffizienten berechnet und ausgewertet. Der Variationskoeffizient ($s_{\%}$) ist ein dimensionsloses Streuungsmaß zum Vergleich von Verteilungen hinsichtlich ihrer Variabilität, angegeben in Prozent vom Mittelwert. Hierbei gilt, daß bei Variationskoeffizienten von 0 % bis 30 % eine geringe, von > 30 % bis 60 % eine mittlere, von > 60 % bis 90 % eine hohe und > 90 % eine sehr hohe Variabilität aufgezeigt wird (DOMEL et al., 1997).

Abb. 5: Durch den dünnflüssigen und im Strahl abgesetzten Kot kam es zur Verschmutzung des Gefieders aller Hühner (Gruppe POS+TYL, Versuch 3).

Abb. 6: Wachstumsrückstand und Anzeichen klinischer Erkrankung bei einem intraduodenal mit *Cl. perfringens* (ATCC 3624) infizierten Tier (links), zum Vergleich ein Tier aus der Negativkontrollgruppe (rechts)

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Symptomatik und Morbidität

4.1.1. Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome waren in allen drei Versuchen hauptsächlich durch profuse, wäßrige Diarrhoe gekennzeichnet. Die in Strahlen abgesetzten Exkremente führten durch die relativ hohe Besatzdichte zu einer gelb-bräunlichen, gegenseitigen Beschmutzung der Gefieder der Tiere (Abb. 5). Oftmal waren Gasblasen in den dünn abgesetzten Fäzes zu bemerken.
Die erkrankten Hühner zeigten zusätzlich nur eine geringgradige Störung des Allgemeinbefindens. Weitere offenkundige Symptome wie Abgeschlagenheit und/oder Inappetenz traten selten auf. Das deutlich erkennbaren Leiden des in Abb. 6 dargestellten Tieres stellte somit einen relativ seltenen Einzelbefund dar. Auf Apathie und Anorexie folgte in allen beobachteten Fällen *Exitus letalis*.

4.1.2. Morbiditätsraten und Verlauf der Erkrankung

4.1.2.1. Versuch 1

Der Infektionszeitraum umfaßte die Zeitspanne vom 16. bis 18. Lebenstag. Erste Anzeichen klinischer Symptome waren am Tag 7 *p.i.* in den Gruppen POS, POS+TYL, AVO, VIR, NAR, NAR+TYL und MON zu beobachten. Hinsichtlich der Dauer des Auftretens konnten Gemeinsamkeiten erkannt werden. So zeigten die Gruppen NAR, NAR+TYL und MON vom 9. bis 21. Tag *p.i.* eine Morbiditätsrate von 100 %. Ebenso einheitlich erschien am 27. Tag *p.i.* der Genesungsprozeß bei allen diesen Tiere abgeschlossen. In den Gruppen AVO und VIR erkrankten alle Hühner vom 9. bis 23. Tag *p.i.*, eine Verlängerung um zwei Tage darstellend. Allerdings trat die vollständige Wiederherstellung ebenfalls ab dem 27. Tag *p.i.* ein. Ein etwa gleiches Ergebnis war in der Gruppe POS+TYL zu ermitteln. Die negative Ausnahme bildete die Gruppe POS, bei welcher die Erkrankung länger andauerte und zu Versuchsende noch 23,8 % der überlebenden Tiere klinische Symptome aufwiesen (Abb. 7).
Günstiger gestaltete sich der Krankheitsverlauf bei AVI (Abb. 8) und den beiden Kombinations-Gruppen AVI+NAR bzw. AVI+MON, welche erst am 11. Tag *p.i.* beginnende klinische Anzeichen einer CPE zeigten, vier Tage nach den anderen Gruppen. Hier stellte sich die 100%ige Morbiditätsrate nur vom 13. bis 17. Tag *p.i.* ein. Nach weiteren fünf Rekonvaleszenztagen fiel der Nachweis klinischer Symptome negativ aus, so daß am 23. Tag *p.i.* diese Gruppen genesen erschienen, eine deutliche Verringerung der Erkrankungsdauer darstellend.

4.1.2.2. Versuch 2

Der Infektionszeitraum beinhaltete die Lebenstage 25 bis 28. Erste klinische Symptome zeigten sich am Tag 5 *p.i.* in den Gruppen POS, POS+TYL, MON und AVI+NAR, gefolgt von den Leistungsförderer-Gruppen AVO und VIR am Tag 8 *p.i.* Die bei AVI+MON am Tag 5 *p.i.* betroffenen zwei Tiere erschienen am Tag 8 *p.i.* unauffällig, so daß der tatsächliche Krankheitsausbruch auf den Tag 10 *p.i.* datiert wurde. Zum gleichen Termin erkrankten auch in den Gruppen AVI, NAR und NAR+TYL die ersten Hühner.

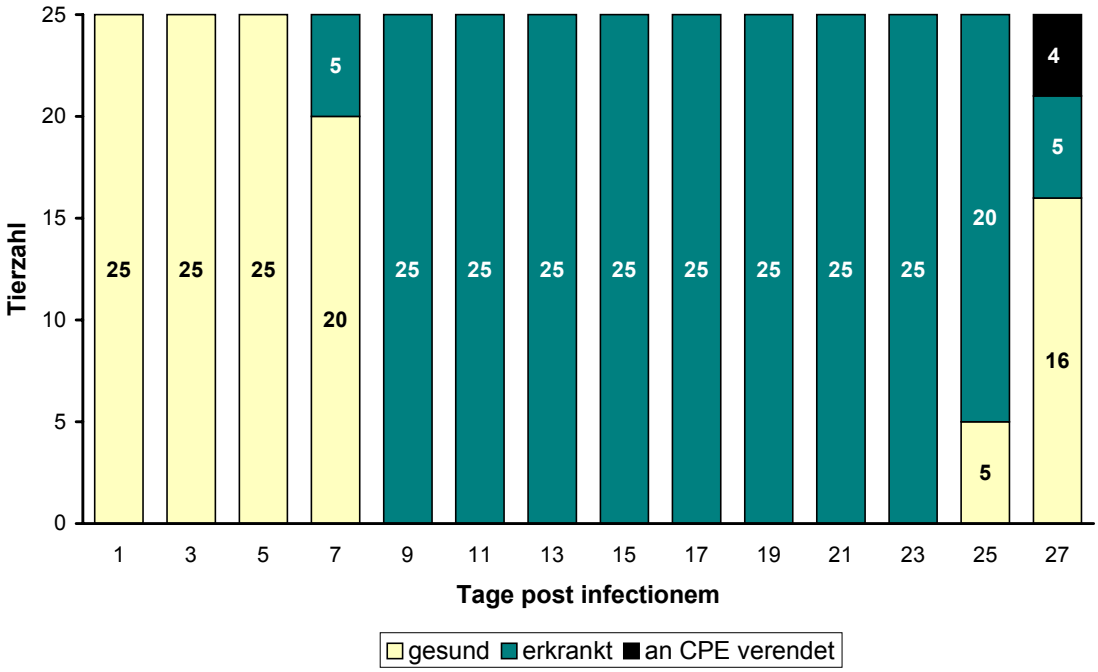


Abb. 7: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS im Versuch 1

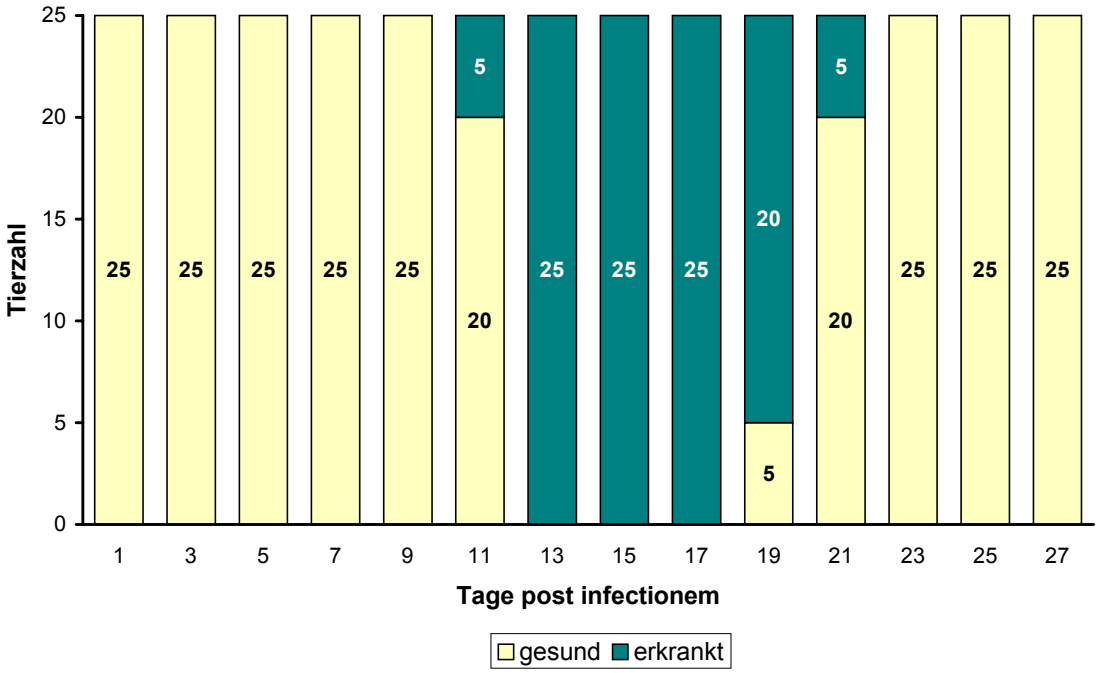


Abb. 8: Morbidität und Mortalität der Gruppe AVI im Versuch 1

Hinsichtlich der Dauer des Vorhandenseins klinischer Symptome schnitt die Gruppe POS am schlechtesten ab (Abb. 9). Zwar war bis zum Tag 15 *p.i.* eine nahezu kongruente Entwicklung des Krankheitsverlaufes von POS und POS+TYL zu verzeichnen, welches sich aber ab dem 17. Tag *p.i.* änderte. Während die Gruppe POS zu diesem Zeitpunkt immer noch vollständig betroffen war, zeigte sich bei POS+TYL die Auswirkung der Tylosintherapie in einem vergleichsweisen Rückgang der Krankenzahl (Abb. 10).

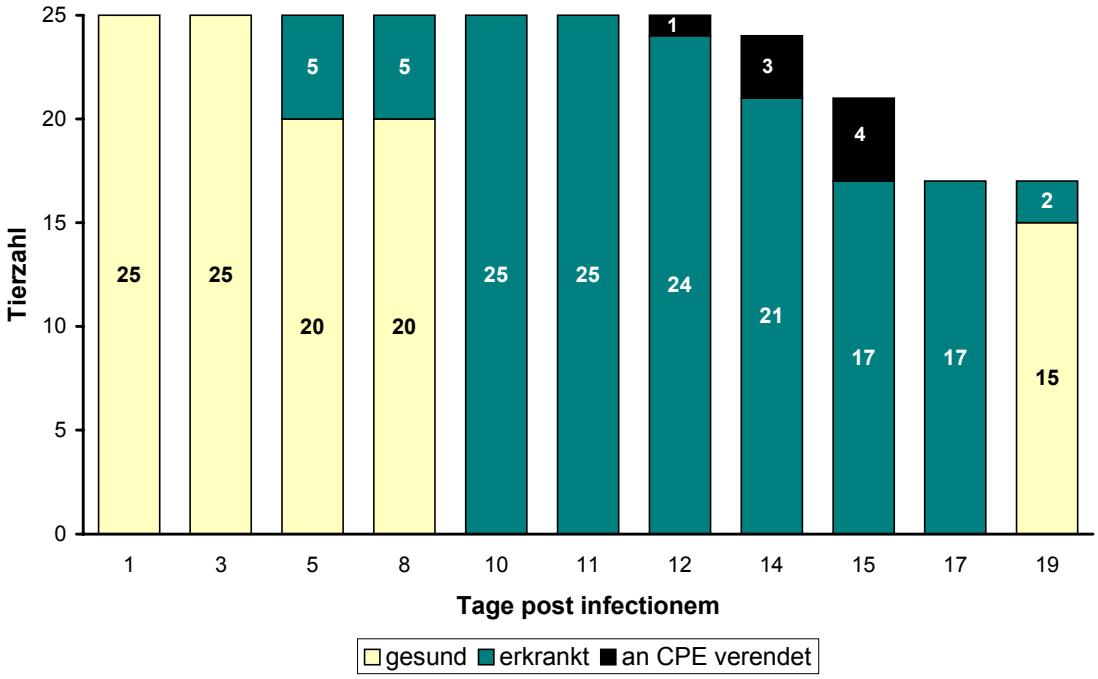


Abb. 9: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS im Versuch 2

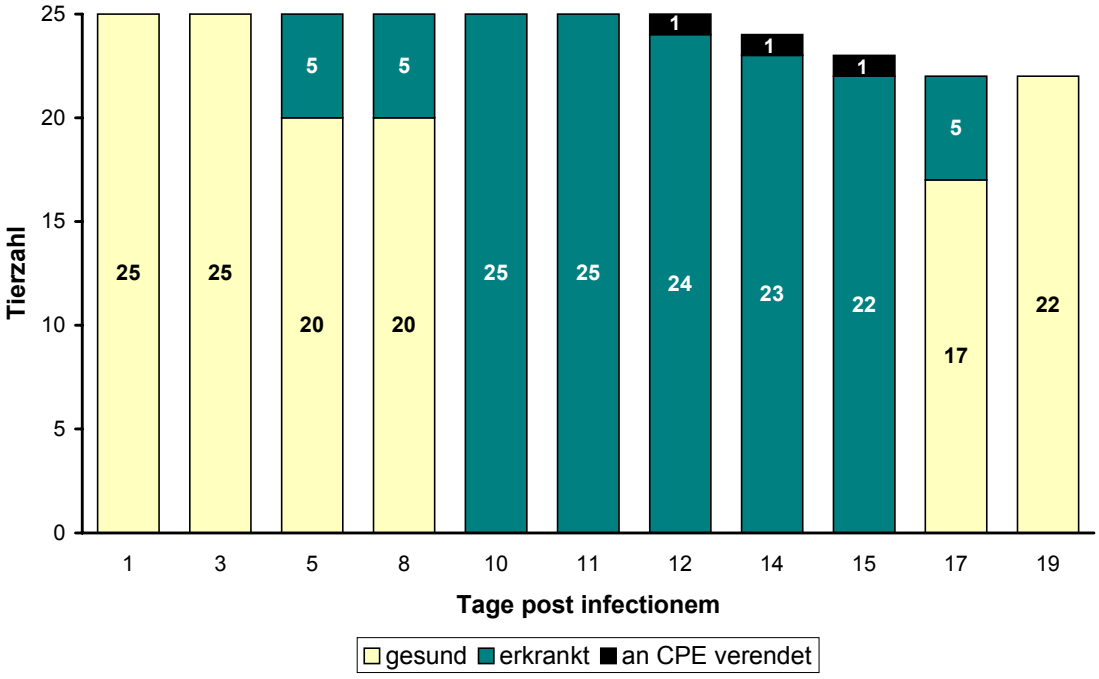


Abb. 10: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS+TYL im Versuch 2
(ab Tag 12 *p.i.* einsetzende Tylosintherapie)

Auch VIR und AVO wiesen vom 10. bis 15. Tag *p.i.* eine 100%ige Morbiditätsrate auf. Trotz erfolgreicher Rekonvaleszenz des Großteils der Tiere verblieben zum Schluß der Datenerfassung noch ein bzw. zwei kranke Hühner. Einen ähnlichen Verlauf zeigten AVI+NAR und AVI+MON hinsichtlich der Dauer klinischer Symptome der Gesamtgruppe, wobei allerdings in der Gruppe AVI+NAR eine größere Anzahl von Einzeltieren über eine längere Zeitspanne betroffen waren. Im Verband der Antikokzidia-Gruppen schnitt die Monensin-Gruppe infolge der vergleichsweise

kürzeren Inkubationszeit am schlechtesten ab. Die Gruppen NAR und NAR+TYL verhielten sich nahezu identisch. Auffällig war für beide Gruppen der späte, aber dann sehr rapide Beginn der Erkrankungen. Insgesamt waren fünf Tage, vom 11. bis 15. Tag *p.i.*, mit 100%iger Morbiditätsrate zu verzeichnen, ebenso bei AVI. Allerdings waren hier am Tag 10 *p.i.* nur fünf Tiere klinisch auffällig, welches auf eine nochmals verlängerte Inkubationszeit hindeutete. Jedoch kam es hierdurch zu keiner generellen Verkürzung des Auftretens krankhafter Erscheinungen in dieser Gruppe. Die Tylosintherapie in der Gruppe NAR+TYL hatte aufgrund des späten Einsatzzeitpunkts keinen Einfluß auf die Morbiditätsrate.

4.1.2.3. Versuch 3

Die Infektionsperiode umfaßte die Lebenstage 16 bis 21. Aufgrund dieser längeren Zeitspanne waren in den Gruppen POS (Abb. 19), POS+TYL, VIR, MON, NAR, NAR+TYL schon am Tag 1 *p.i.* klinisch auf CPE hinweisende Symptome diagnostizierbar. Bei beiden infizierten Gruppen ohne Futtermittelzusatzstoffe kam es zu einem raschen Anstieg der Zahl erkrankter Tiere, ab dem 5. Tag *p.i.* 100 % der Hühner. Bis zum Erreichen dieses Status vergingen in den Gruppen VIR, MON, NAR und NAR+TYL weitere drei Tage. Dergleichen ergab sich bei der Zufütterung von Avoparcin, wobei hier das Krankheitsgeschehen erst am Tag 3 *p.i.* einsetzte.
Klinische Symptome an Einzeltieren konnten nach erstmaligem Erscheinen in den Gruppen POS, AVO, VIR, MON, NAR sowie NAR+TYL über die volle Beobachtungszeit erfaßt werden. Erste Rekonvaleszenten traten bei AVO am 17. Tag *p.i.* auf, ebenso am Tag 19 *p.i.* bei POS, VIR, MON, NAR sowie NAR+TYL. Im Gegensatz zum Versuch 2 war ein eher sukzessiver Rückgang im Krankheitsgeschehen zu beobachten, welcher sich graphisch in einer deutlichen Treppenbildung in den Säulendiagrammen ausdrückte. Ein schnellerer Heilungsprozeß war in der Gruppe POS+TYL nach einsetzender Tylosintherapie zu registrieren, welcher sowohl graphisch dargestellt werden konnte als auch durch die Genesung aller verbleibender Tiere bis zum Tag 24 *p.i.* ersichtlich wurde (Abb. 11).

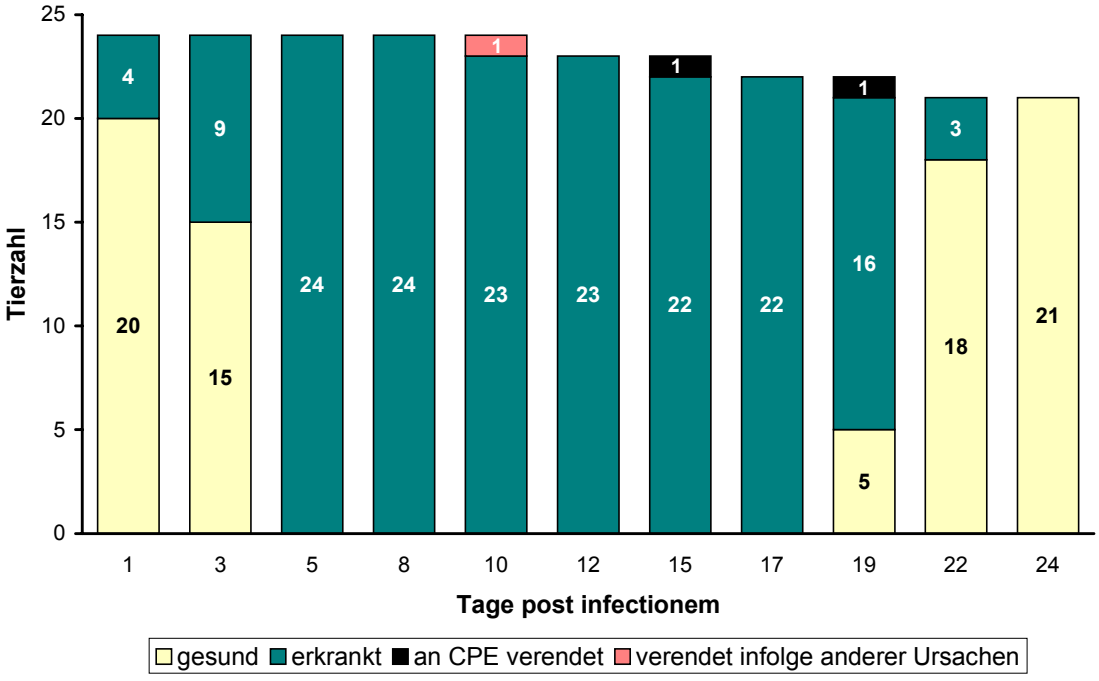


Abb. 11: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS+TYL im Versuch 3 (ab Tag 15 *p.i.* einsetzende Tylosintherapie)

Hinsichtlich der Dauer und des Auftretes klinischer Erscheinungen erreichte die Gruppe AVI+MON mit AVO vergleichbare Werte, wobei letztendlich eine um zwei Tage verlängerte Inkubationszeit festzustellen war. Abweichend ergab sich somit ein Zeitraum vom 10. bis 15. Tag *p.i.*, in welchem alle Hühner der Gruppe von CPE betroffen waren. Bis zu diesem Zeitpunkt entwickelte sich das Geschehen in den beiden Kombinations-Gruppen nahezu kongruent. Aber während in der Gruppe AVI+MON zu Versuchsende noch ein auffälliges Huhn zu verzeichnen war, konnten aufgrund der wesentlich schnelleren Rekonvaleszenz in der Gruppe AVI+NAR schon am 20. Tag *p.i.* keine klinischen Symptome beobachtet werden. Einen anderen Verlauf erbrachten die Ergebnisse aus der Gruppe AVI. Während es hier zu einem relativ langen Andauern der Krankheitserscheinungen an Einzeltieren kam, war eine 100%ige Mortalitätsrate innerhalb der Gruppe nur vom 10. bis 12. Tag *p.i.* erkennbar. Auch bei AVI war das treppenförmige, sukzessive An- bzw. Absteigen der Erkrankungshäufigkeit in der Gruppe auffällig (Abb. 12).
Die verbleibenden Säulendiagramme aus allen drei Versuchen befinden sich in Anlage 5.

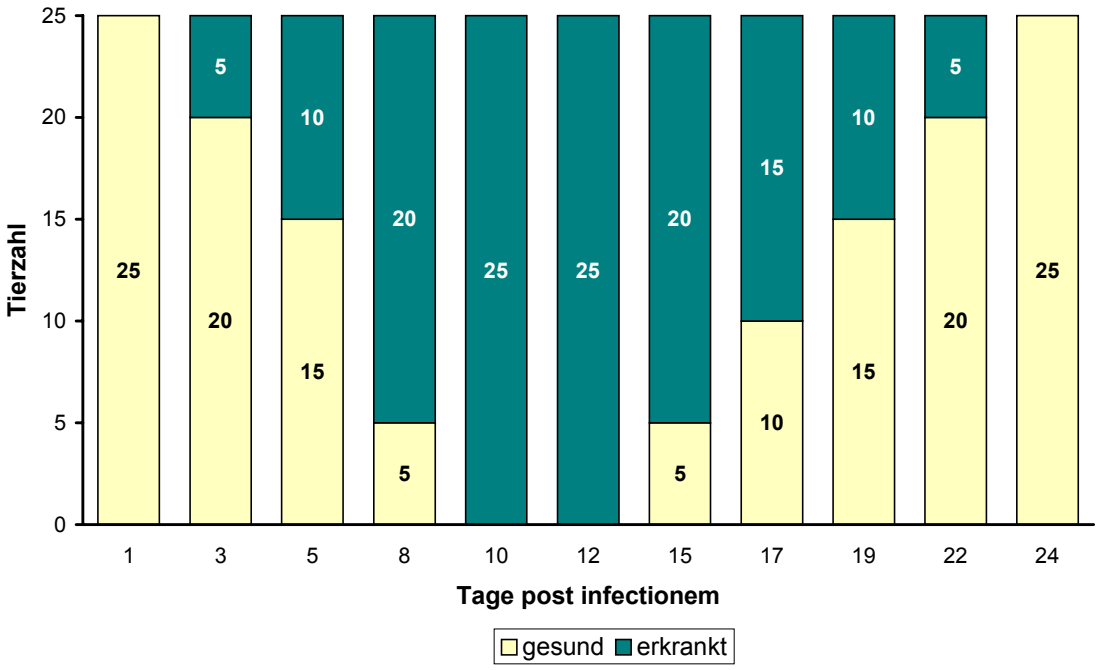


Abb. 12: Morbidität und Mortalität der Gruppe AVI im Versuch 3.

4.1.3. Einfluß der Futtermittelzusatzstoffe auf die Inkubationszeit

Ausgehend von der Definition der Inkubationszeit, welche die Zeitspanne von der Infektion, dem Eindringen, Haften und Vermehren eines infektiösen Agens und dem Auslösen einer Reaktion beim befallenen Wirt, bis zum Auftreten erster klinischer Krankheitssymptome beinhaltet, war auch deren alleinige Betrachtung von Interesse für die Auswirkung der Futtermittelzusatzstoffe auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung (Tab. 5).
Die Aussage, daß es bei einer größeren Anzahl an Inokulationstagen zu einem rascheren Auftreten klinischer Symptome kommt, konnte nur für die Versuche 1 und 3 getroffen werden, wobei nicht unbedingt ein beschleunigtes Eintreten der 100%igen Morbiditätsrate folgte. Ausnahmen im Versuch 2 bildeten die Gruppen AVO, VIR, NAR sowie NAR+TYL, welche eine relativ längere Inkubationszeit aufwiesen, wohingegen die beiden Kombinations-Gruppen schneller erkrankten.
Ein über alle drei Versuche positiver Einfluß des Futtermittelzusatzstoffes war nur bei Avilamycin feststellbar. Während beide Kombinations-Gruppen im zweiten Versuch einen Einbruch erlit-

ten, lagen gerade hier die Stärken der Narasin-Gruppen. Auch bei AVO war, insbesondere im dritten Versuch, ein positiver Trend zu bemerken.
Im ersten Versuch erschienen die Zeitspannen vom ersten Auftreten klinischer Symptome bis zur vollständig erkrankten Gruppe homogen. Allerdings trat mit steigender Anzahl an Inokulationen eine stärkere Streuung dieser Werte ein, wobei allgemein mit einer Verlängerung der Zeitdauer zu rechnen war. Auch hierbei war festzustellen, daß vergleichbare Gruppen wie NAR und NAR+TYL sowie AVI+NAR und AVI+MON auch ähnliche Ergebnisse aufwiesen.

Tab. 5: Inkubationszeit und Zeitspanne vom ersten Auftreten klinischer Krankheitserscheinungen bis zur 100%igen Morbidität aus allen infizierten Gruppen aller Versuche

	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
POS	10-12	3	9-14	6	7-11	4
AVI	14-16	3	14-15	2	9-16	8
AVO	10-12	3	12-14	3	9-14	6
VIR	10-12	3	12-14	3	7-14	8
NAR	10-12	3	14-15	2	7-14	8
MON	10-12	3	9-14	6	7-14	8
POS+TYL	10-12	3	9-14	6	7-11	5
AVI+NAR	14-16	3	9-15	7	11-16	6
AVI+MON	14-16	3	9-15	7	11-16	6
NAR+TYL	10-12	3	14-15	2	7-14	8

4.1.4. Maßzahlen für das Auftreten klinisch unauffälliger Tiere

Eine Größe zur Erfassung der Befallsextensität stellt der sogenannte *Sanitätsindex* dar, welcher sich ausschließlich auf die Abwesenheit klinischer Krankheitsanzeichen in der jeweiligen Gruppe stützt. Auch hierbei gab es, wie aus Tab. 6 ersichtlich, Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchen.

Tab. 6: Anteil klinisch unauffälliger Hühner *p.i.* in % aller Tiere je Gruppe

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
POS	33,14	38,18	21,45
AVI	70,00	55,95	50,91
AVO	35,71	47,14	37,09
VIR	35,46	51,15	30,39
NAR	41,43	54,09	34,75
MON	41,43	49,42	32,65
POS+TYL	35,71	46,91	30,65
AVI+NAR	66,23	51,28	60,08
AVI+MON	69,11	54,88	53,41
NAR+TYL	41,36	60,36	31,67

Im ersten Versuch erreichte AVI das beste Ergebnis, gefolgt von den Kombinationsgruppen. Um ca. 25 Prozentpunkte schlechter schlossen die Antikokzidia-Gruppen ab, welche noch von AVO, POS+TYL, VIR und POS unterboten wurden.

Diese klare Unterteilung konnte im Versuch 2 nicht beobachtet werden. Vielmehr kam es zu einer schrittweisen Abstufung der Gruppen, in abnehmender Reihe folgend dargestellt: NAR+TYL, AVI, AVI+MON, NAR, AVI+NAR, VIR, MON, AVO, POS+TYL und POS.
Der dritte Durchgang hingegen zeigte wiederum klare Differenzen in der Ausprägung dieser Maßzahl. So erreichte AVI+NAR mit einem Wert von 60,08 % das mit Abstand beste Resultat, gefolgt von AVI+MON und AVI. Hinter diese Gruppe reihen sich absteigend aufgelistet die Gruppen AVO, NAR, MON, NAR+TYL, POS+TYL und VIR in einem Werteintervall von 37,09 % bis 30,39 %. Abgeschlagen war hier wiederum POS.
Summa summarum konnte aus diesem Sanitätsindex geschlußfolgert werden, daß die geringste Befallsextensität an CPE in den Gruppen AVI, AVI+MON und AVI+NAR auftrat, gefolgt von den beiden anderen Narasin-Gruppen NAR und NAR+TYL. Hieran schlossen sich die beiden Leistungsförderer AVO und VIR an, welche gleiche Ergebnisse erreichten, eng gefolgt von MON. Die beiden Positiv-Gruppen ohne Futtermittelzusatzstoffe erzielten, alle drei Durchgänge zusammenfassend, die schlechtesten Werte, welches auf höchste Befallsextensitäten schließen ließ. Hierbei bildete POS in allen drei Durchgängen das Schlußlicht aller Gruppen.

4.1.5. Zusammenhang zwischen Befallsextensität und Mastendgewicht

Eine weitere Aufgabe in der Auswertung der beobachteten Krankheitsverläufe der einzelnen Gruppen bestand darin, einen statistisch nachweisbaren Zusammenhang zwischen dem Anteil gesunder Hühner aus dem Sanitätsindex und dem Mastendgewicht herzustellen, dargestellt als positive Korrelation. Diese Berechnungen erfolgten mittels Rangkorrelationskoeffizient nach SPEARMAN. Leider ergaben sich hierbei keine statistisch gesicherten Ergebnisse.
Allerdings konnten, einzelne Versuchsgruppen betreffend, Zusammenhänge vermutet werden. So erreichten z.B. im Versuch 1 beide Kombinations-Gruppen AVI+MON und AVI+NAR sowohl die besten Gruppendurchschnittsgewichte zum Versuchsende als auch hervorragende Werte aus dem Sanitätsindex.

4.2. Mortalität und pathologische Befunde

Verendete Tiere aus allen Versuchen wurden einer pathologischen Untersuchung unterzogen. Andere Gründe für ein Ausscheiden von Einzeltieren aus dem Versuch waren Perosis und Kropfdilatation. Ebenfalls wurden verletzte Tiere aus den Gruppen isoliert.

4.2.1. Pathologisch-anatomische Befunde

Die makroskopisch postmortalen Untersuchungen ergaben folgendes äußeres Bild: nasses, gelbbräunlich verfärbtes, schmieriges, olfaktorisch abstoßendes Gefieder mit besonderen Verschmutzungen im Bereich der Kloake. Der Ernährungszustand der verendeten Tiere konnte meist als mäßig bis gut bezeichnet werden.
Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich eine starke Stauung der parenchymatösen Organe Leber, Milz und Nieren sowie insbesondere eine starke Injektion der mesenterialen Blutgefäße (Abb. 13). Der Magen-Darm-Kanal konnte in den meisten Fällen als mäßig bis gut gefüllt bezeichnet werden. Mit Ausnahme der Blinddärme war der vorhandene Darminhalt flüssig bis cremig und zum Teil mit Gasblasen durchsetzt.

4.2.2. Pathologisch-histologische Befunde

Histologisch war eine mittelgradige zellige Infiltration sowie eine kapilläre Hyperämie (Abb. 14) der Darmzotten feststellbar. Im Darmchymus befanden sich 0,4-2,0 µm dicke und 2,0-20,0 µm lange Stäbchen, welche sich aufgrund der Versuchsbedingungen als *Clostridium* bezeichnen ließen. Bei keinem der untersuchten Tiere lag eine simultane Kokzidieninfektion vor. In der Leber

der Hühner fand sich eine hochgradige Hyperämie (Abb. 15), welches sich in massenhafter Erythrozytenansammlung in den Zentralvenen und Lebersinusoiden ausdrückte. Hinzukommend war eine geringgradige Aktivierung der Kupffer`schen Sternzellen zu beobachten, in keinem Falle aber Nekrosen bzw. Zeichen eines septikämischen Krankheitsverlaufes. Auch die Nieren wiesen eine hochgradige Hyperämie auf.

Abb. 13: Postmortale Befunde nach Eröffnung der Bauchhöhle und erfolgter experimenteller intraduodenaler *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624) -Infektion. Besonders auffällig ist die starke Injektion der mesenterialen Blutgefäße

Anhand der makroskopischen sowie mikroskopischen Befunde konnte das Verenden der Tiere einem enterotoxämischen Kreislaufversagen zugeordnet werden.

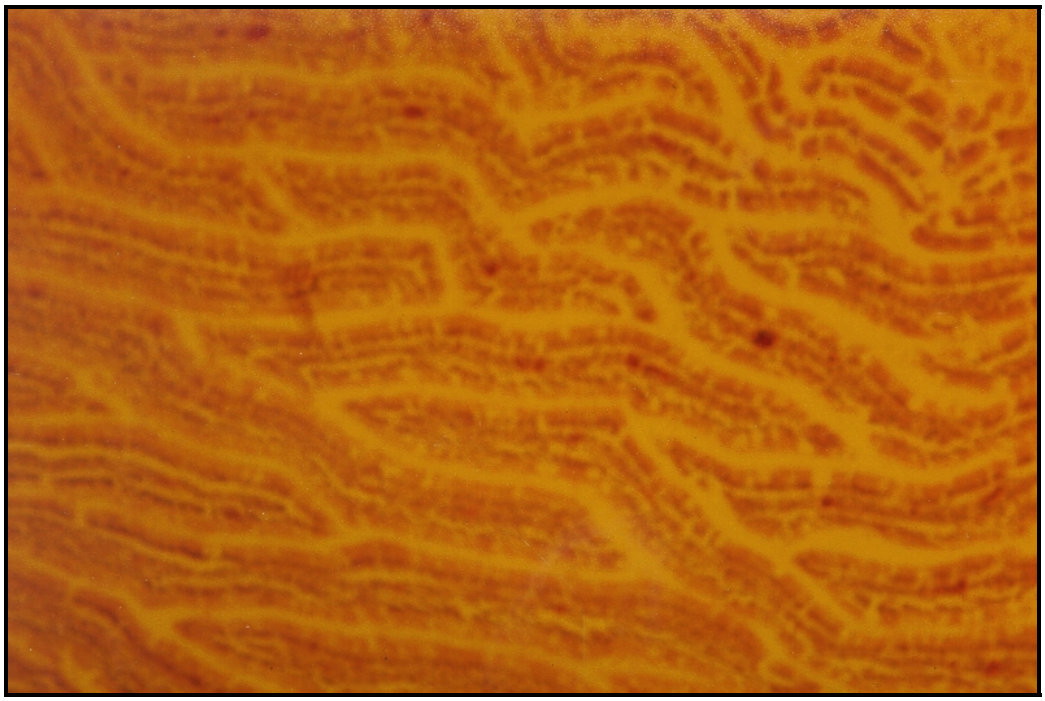


Abb. 14: Kapilläre Hyperämie und zellige Infiltration der Darmzotten nach *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624) -Enterotoxämie (HE-Färbung, 400x)

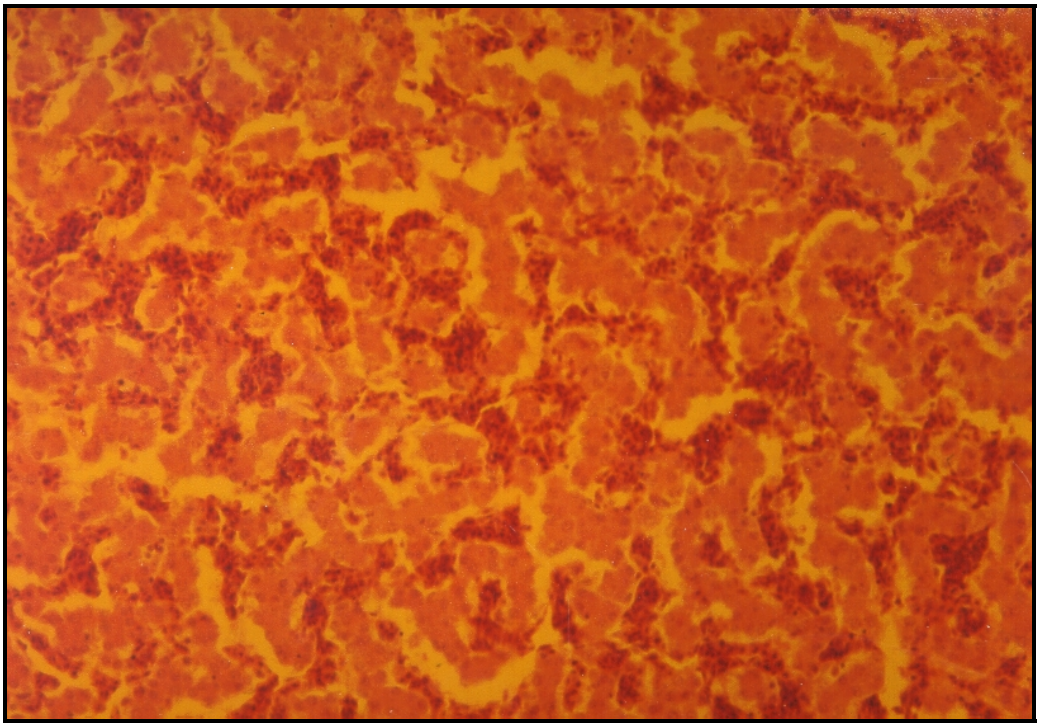


Abb. 15 Ansammlung von Erythrozyten in den Zentralvenen und Sinusoiden der Leber nach experimenteller intraduodenaler *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624) -Infektion (HE-Färbung, 400x)

4.2.3. Mortalität

4.2.3.1. Mortalität im Versuch 1

Todesfälle, welche anhand der pathologischen Untersuchungen auf ein enterotoxämisches Kreislaufversagen zurückzuführen waren, traten im Versuch 1 wie folgt auf (Abb. 16). Es verendeten hierdurch: in Gruppe POS am 27. Tag *p.i.* (45. Lebenstag) vier Tiere, in Gruppe AVO am selben Tag ein Tier und in Gruppe AVI+MON am 23. Tag *p.i.* (41. Lebenstag) ein Tier. Somit verendeten diese sechs Hühner im Zeitraum vom 23. bis 27. Tag *p.i.* an CPE. Der höchste Anteil belief sich mit 16 % bzw. vier Tieren in der Gruppe POS.

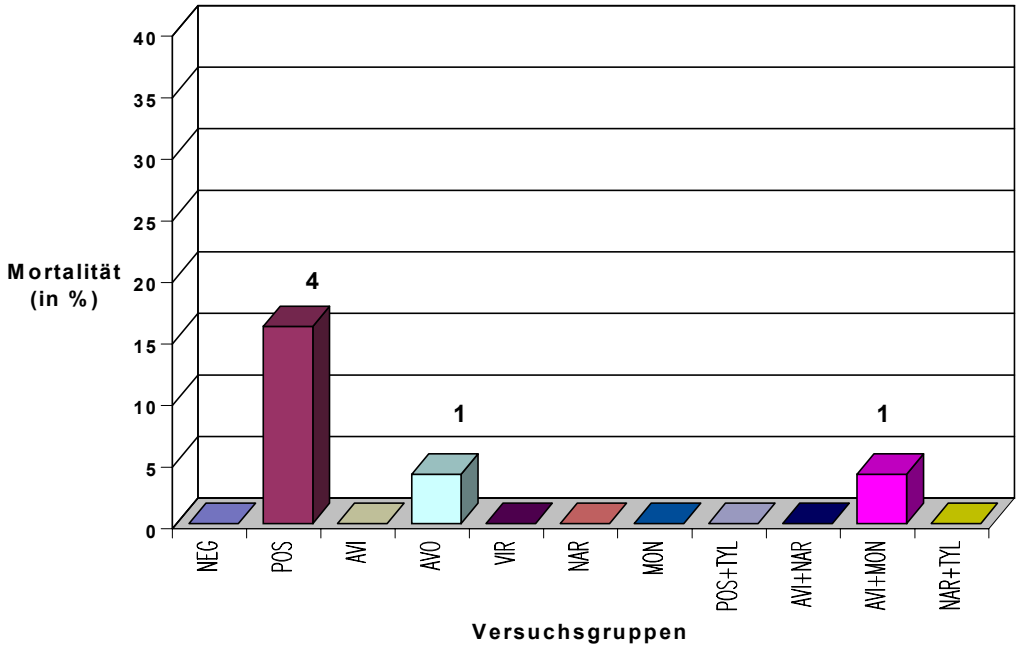


Abb. 16: Mortalität im Versuch 1 (prozentual und absolut)

4.2.3.2. Mortalität im Versuch 2

Todesfälle, welche anhand der pathologischen Untersuchungen auf ein enterotoxämisches Kreislaufversagen zurückzuführen waren, traten im Versuch 2 wie folgt auf (Abb. 17). Es verendeten hierdurch: in Gruppe POS am 12. Tag *p.i.* (Lebenstag 40) ein, am 14. Tag *p.i.* (Lebenstag 42) drei sowie am 15. Tag *p.i.* (Lebenstag 43) vier Tiere, in Gruppe AVI am 15. Tag *p.i.* zwei Tiere, in Gruppe AVO am 1. (29. Lebenstag) sowie am 12. Tag *p.i.* je ein Tier, in Gruppe NAR am 12. sowie am 15. Tag *p.i.* je ein Tier, in Gruppe MON am 5. (Lebenstag 33) sowie am 17. Tag *p.i.* (45. Lebenstag) je ein Tier, in Gruppe POS+TYL am 12., 14. sowie 15. Tag *p.i.* je ein Tier, in Gruppe AVI+NAR am 12. Tag *p.i.* ein Tier, in Gruppe AVI+MON am 15. Tag *p.i.* ein Tier und in Gruppe NAR+TYL am 19. Tag *p.i.* (47. Lebenstag) ein Tier.
Obwohl das am 1. Tag *p.i.* verendete Huhn in Gruppe VIR zeitlich eine Ausnahme bildete, mußte das Tier, gestützt auf die pathologischen Befunde, als an CPE verstorben betrachtet werden. Ebenfalls ungewöhnlich früh, aber schon während des Auftretens klinischer Symptome, kam es zum Tod des ersten Huhns in der Gruppe MON. Die Mehrzahl aller Todesfälle waren aber in der Zeit vom 12. bis 15. Tag *p.i.* zu verzeichnen, wobei in den Gruppen MON und NAR+TYL auch noch am 17. bzw. 19. Tag *p.i.* je ein Abgang zu verzeichnen war. Im Vergleich zwischen POS und POS+TYL zeigte sich der therapeutische Effekt der Tylosintherapie. Obwohl auch nach beginnender Behandlung noch zwei Todesfälle auftraten, lag die Gruppe POS+TYL damit nur um

ein Tier über den maximalen durch CPE hervorgerufenen Verlusten der Gruppen mit Futtermittelzusatzstoffen.
Insgesamt verstarben in diesem Versuch erkrankungsbedingt 22 Tiere. Der höchste Anteil war mit 32 %, bzw. acht Tieren, in der Gruppe POS zu verzeichnen.

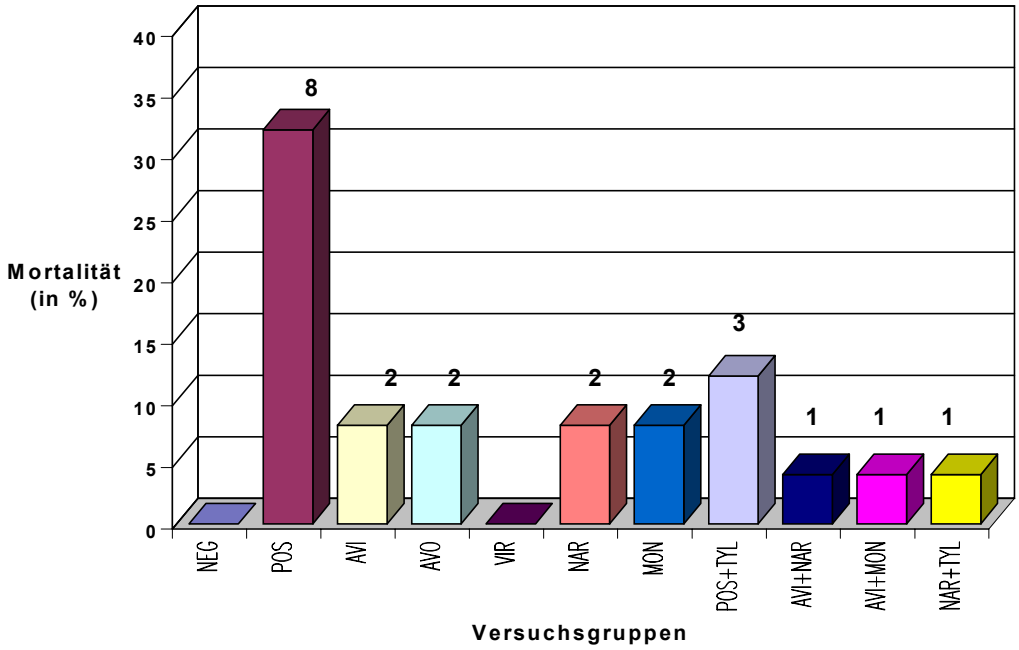


Abb. 17: Mortalität im Versuch 2 (prozentual und absolut)

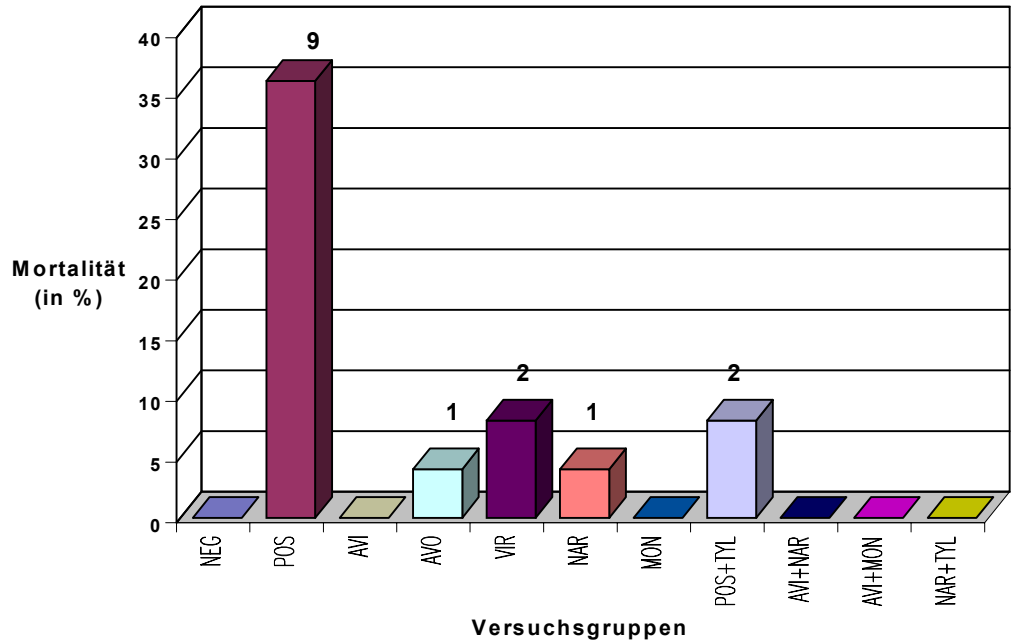


Abb. 18: Mortalität im Versuch 3 (prozentual und absolut)

4.2.3.3. Mortalität im Versuch 3

Todesfälle, welche anhand der pathologischen Untersuchungen auf ein enterotoxämisches Kreislaufversagen zurückzuführen waren, traten im Versuch 3 wie folgt auf (Abb. 18). Es verendeten hierdurch: in Gruppe POS am 10. Tag *p.i.* (Lebenstag 31) ein Huhn, am 16. sowie 18. Tag *p.i.* (37. und 39. Lebenstag) je drei Tiere bzw. am 17. sowie 19. Tag *p.i.* (Lebenstage 38 und 40) je ein Tier, in Gruppe AVO am 15. Tag *p.i.* (Lebenstag 36) ein Tier, in Gruppe VIR am 17. sowie 19. Tag *p.i.* je ein Tier, in Gruppe NAR am 15. Tag *p.i.* ein Tier und in Gruppe POS+TYL am 15. sowie 17. Tag *p.i.* je ein Tier.
Auch in diesem Durchgang trat die überwiegende Mehrzahl der Todesfälle in einer relativ engen Zeitspanne, nämlich vom 15. bis 19. Tag *p.i.*, auf. Die einzige Ausnahme hiervon bildet das Tier aus Gruppe POS am 10. Tag *p.i.*, wobei zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe schon seit einigen Tagen massiv Krankheitserscheinungen auftraten.
Insgesamt verendeten in diesem Versuch 15 Tiere, wobei der höchste Anteil mit 36 % bzw. neun Hühnern in der Gruppe POS zu verzeichnen war (Abb. 19).

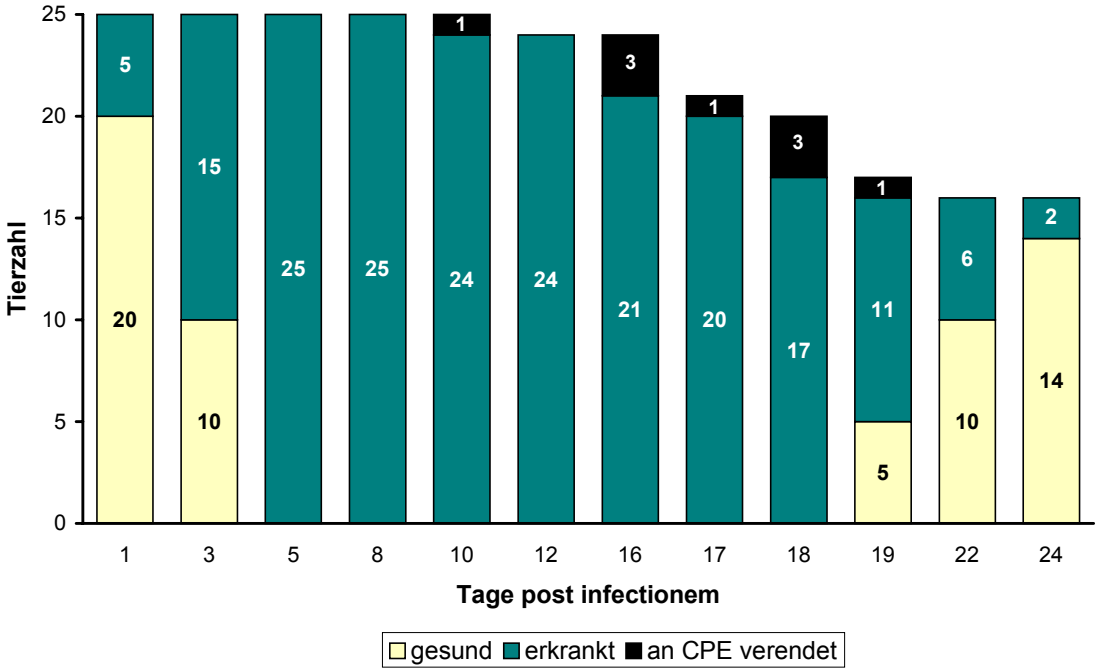


Abb. 19: Morbidität und Mortalität der Gruppe POS im Versuch 3

4.3. Körpermasseentwicklung

4.3.1. Versuch 1

Bis zum 25. Lebenstag zeigten sich z.T. erkennbare, aber nicht statistisch nachweisbare Unterschiede in der Gewichtsentwicklung aller Gruppen zueinander. Ab Tag 27 bildeten sich diese heraus, beginnend mit den Hühnern der Gruppe AVI+MON, welche im Durchschnitt gegenüber den Gruppen VIR, AVI und POS+TYL signifikant ($p \leq 0{,}05$) schwerer waren. Ab dem 31. Lebenstag wiesen die schwereren Gruppen NAR+TYL und NAR ebenfalls Signifikanzen gegenüber den leichteren Gruppen POS+TYL, VIR und AVI auf, wobei die Gruppe AVI+MON die Spitzenposition aufwies und auch bis zum Versuchsende innebehielt (Abb. 20).
Zu Versuchsende am Tag 41 ergaben sich folgende Werte (Abb. 21). Die Gruppen AVI+MON, AVI+NAR und NAR waren statistisch nachweisbar schwerer als die Gruppen POS+TYL, VIR,

NEG und AVI. Hinzu kommt eine bessere Zunahme der Gruppen AVO, NAR+TYL und POS gegenüber den Gruppen POS+TYL, VIR und NEG. Ebenfalls war die Gruppe MON schwerer als die Gruppe POS+TYL.
Aus dem Versuch 1 kann zusammenfassend festgestellt werden, daß die Tiere mit der Zusatzstoffkombination Avilamycin und Monensin durchweg die beste Lebendmasseentwicklung erzielten. Narasin, als alleinige Wirkstoffkomponente in den Gruppen NAR und NAR+TYL, sowie die Kombination Avilamycin und Narasin erreichten nächstbeste Ergebnisse. An diesen Werten konnte sich Monensin als zweites getestetes Antikokzidium nicht messen (Abb. 20). Im direkten Vergleich zu AVI+MON waren die Tiere der Gruppe MON am 15., 17. und 24. Tag *p.i.* signifikant leichter, an letzterem ebenfalls zur Gruppe NAR.
Bei den antibiotischen Leistungsförderern (Abb. 22) konnten im Versuch 1 weder Virginiamycin noch Avilamycin überzeugen, deren Hühner im Durchschnitt untereinander keine statistischen Gewichtsdifferenzen aufwiesen, wohl aber zu den schwereren Gruppen. Einzig der Avoparcin-Gruppe gelang ein mit den Wirkstoffkombinationen bzw. Narasin vergleichbar gutes Ergebnis. Ab dem 37. Lebenstag war hier eine verstärkte Lebendmasseentwicklung zu verzeichnen, wodurch AVO zu Versuchsende hinter den Gruppen AVI+MON, AVI+NAR und NAR den 4. Platz im Vergleich der Endgewichte belegte.

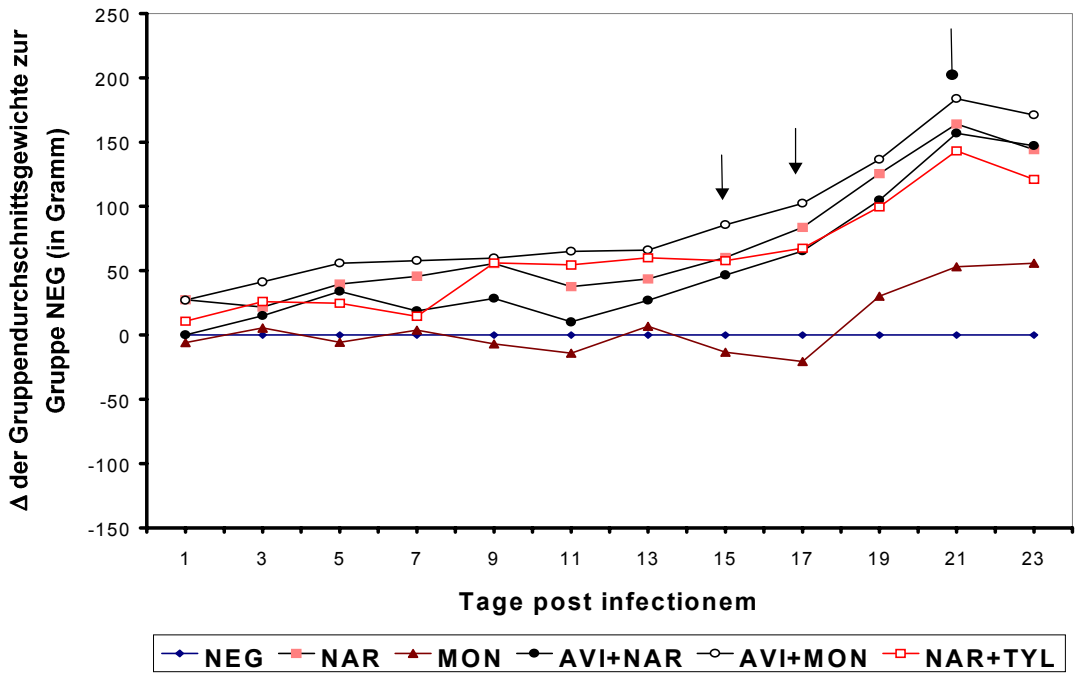


Abb.: 20: Versuch 1: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* (Pfeil: Auftreten signifikanter Unterschiede von AVI+MON zu MON; ovaler Pfeil: ebenso, extra noch NAR signifikant schwerer als MON)

Die Positivkontrolle POS wies eine mittlere Lebendmasseentwicklung auf, wohingegen POS+TYL ab dem 29. Lebenstag durchweg das schlechteste Mastergebnis im gesamten Durchgang zeigte (Abb. 22). Ebenfalls war die relativ geringe Lebendmasseentwicklung der Tiere in der Negativkontrolle NEG auffällig. Signifikante Unterschiede im Gewicht zu den schwereren Gruppen waren ab dem 35. Lebenstag statistisch nachweisbar, am letzten Versuchstag sogar zu den Gruppen POS und MON.
Die statistischen Kennzahlen der Gewichtsentwicklung aus Versuch 1 befinden sich in Anlage 6.

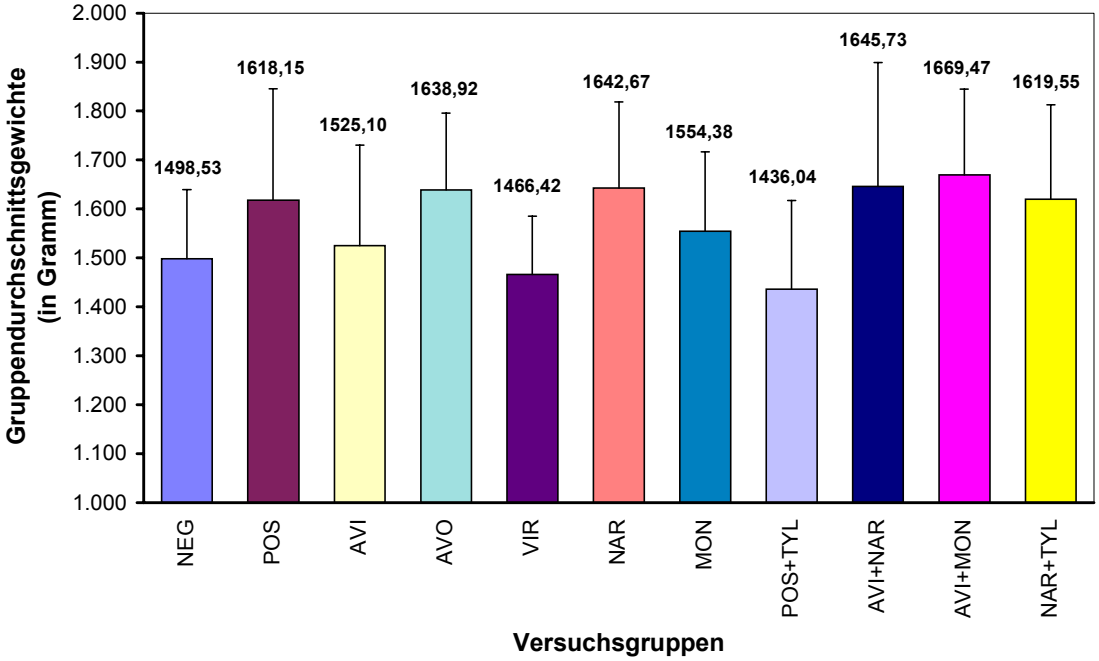


Abb. 21: Versuch 1: Durchschnittsgewichte (fett) und Standardabweichungen aller Gruppen am 41. Lebenstag bzw. Tag 23 *p.i.* (Versuchsende)

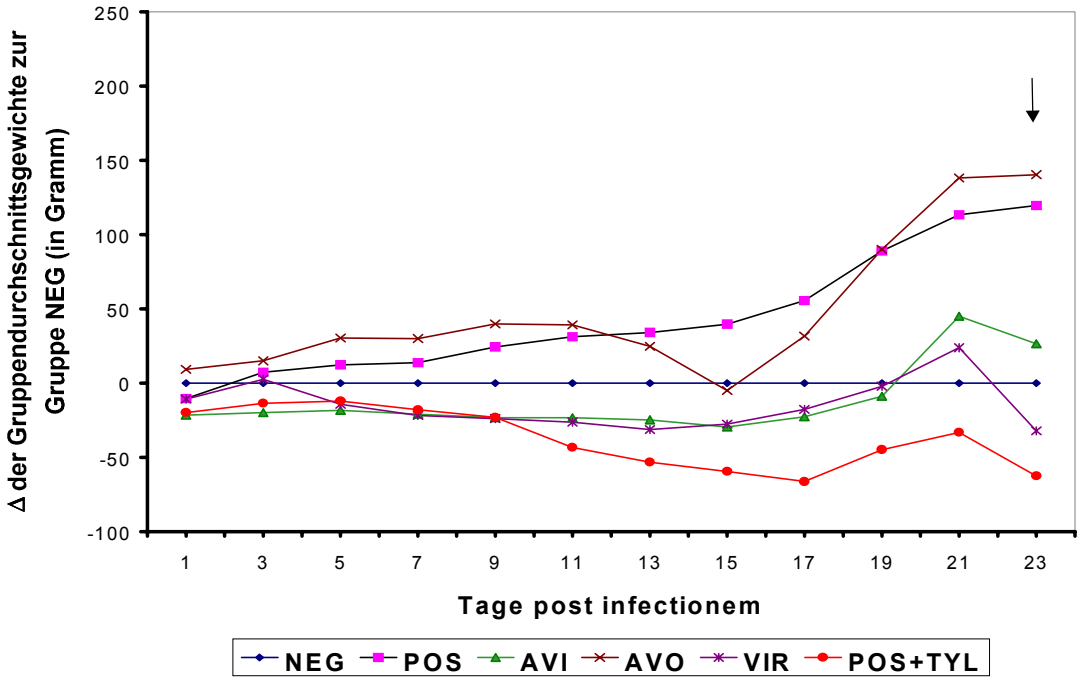


Abb. 22: Versuch 1: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* (Pfeil: Auftreten signifikanter Unterschiede von AVO und POS zu NEG, VIR und POS+TYL)

4.3.2. Versuch 2

Vom Einstallungstag bis zum 9. Lebenstag der Küken ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$) im durchschnittlichen Gewicht der Gruppen zueinander. Am 11. Lebenstag entwickelten sich nachweisbare Differenzen, welche sich bis zum Beginn der artefiziellen Infektion weitestgehend erhielten bzw. verstärkten. Die Gruppen AVI+NAR und AVI+MON waren z.B. am Tag 15 in ihren Durchschnittsgewichten fast identisch und zu den Gruppen POS+TYL, MON, VIR, POS, NEG und NAR signifikant schwerer. Letzteres gilt auch für die Gruppe AVO gegenüber den Gruppen POS+TYL, MON, VIR, POS und NEG bzw. für die Gruppen AVI und NAR+TYL gegenüber den Gruppen POS+TYL und MON. Eine niedrigere Lebendmassezunahme konnte bei den Gruppen ohne Zusatzstoffe, bei VIR und den Gruppen, welche allein die Polyether verabreicht bekamen, nachgewiesen werden (Abb. 23).
Unter der Infektion kam es zu einer vergleichsweisen Verringerung der Tageszunahmen bei AVO, welche dadurch die Signifikanz zu den leichtesten Gruppen MON und POS+TYL einbüßte und nachweislich leichter als Gruppe AVI+NAR wurde. Bis zum 40. Lebenstag, Tag 12 *p.i.*, ergaben sich keine Veränderungen hinsichtlich der besten Mastleistungen der Gruppen AVI+NAR und AVI+MON, welche z.B. am Tag 33 gegenüber den Gruppen MON, POS+TYL, NAR, VIR, NAR+TYL, NEG, POS signifikante Gewichtsunterschiede aufwiesen, die nachfolgenden Gruppen AVI, AVO, POS, NEG und NAR+TYL gegenüber den Gruppen MON und POS+TYL. Dieses Ergebnis verdeutlichte auch die anhaltend schlechten Tageszunahmen der zwei leichtesten Gruppen. Bis zum Tag 38, Tag 10 *p.i.*, legte die Avilamycin-Gruppe gegenüber der Avoparcin-Gruppe mehr Gewicht zu, ab Tag 40 allerdings gegenteilig feststellbar.

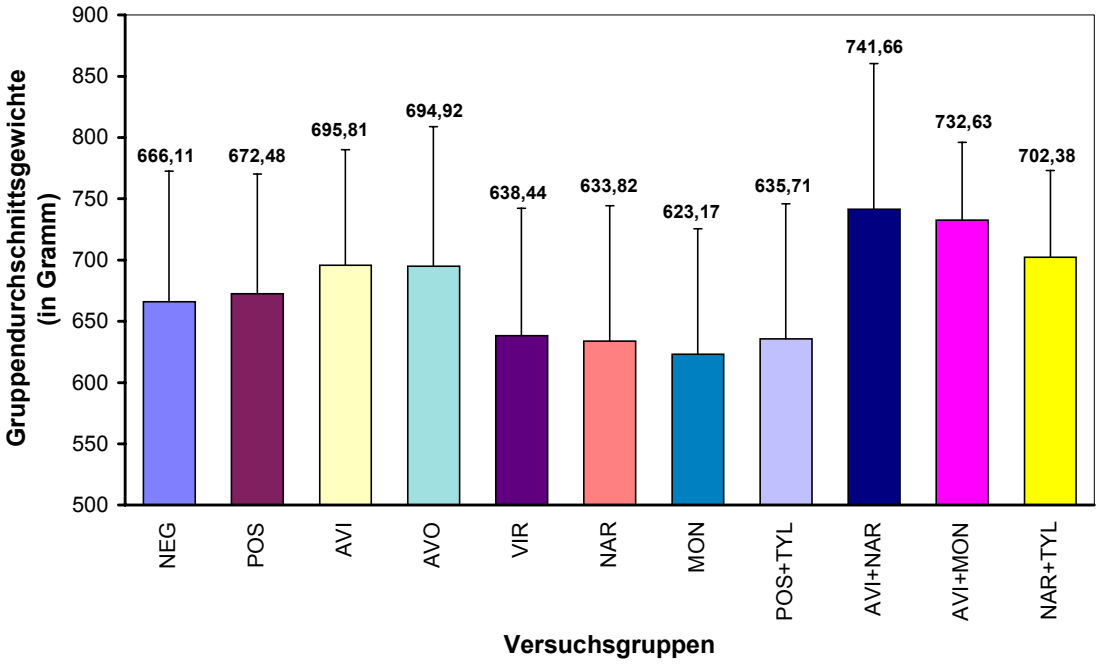


Abb. 23: Versuch 2: Durchschnittsgewichte (fett) und Standardabweichungen aller Gruppen am 23. Lebenstag

Am 45. Lebenstag (Abb. 24), Tag 17 *p.i.*, waren letztmalig gesicherte Gewichtsunterschiede zu errechnen. So waren die Gruppen AVI+NAR und AVO schwerer als die Gruppen MON und VIR, gefolgt von den Gruppen AVI+MON, NAR, NEG, POS und NAR+TYL, welche nur gegenüber der Gruppe MON Signifikanzen aufwiesen. Zu Versuchsende am 47. Lebenstag, Tag 19

p.i., konnten keine statistisch nachweisbaren Unterschiede in den Gruppendurchschnittsgewichten ermittelt werden.
Zusammenfassend kann zur Gewichtsentwicklung im Versuch 2 gesagt werden, daß sich über die gesamte Zeit die Kombination von Avilamycin + Narasin und auch, von einem leichten Abfallen zum Versuchsende abgesehen, die Kombination von Avilamycin + Monensin an der Spitze der Lebendmasseentwicklung hielten. Die alleinige Verabreichung der Antikokzidia erbrachte, NAR und NAR+TYL vergleichend, recht unterschiedliche Ergebnisse. Während die Gruppe NAR+TYL an mehreren Tagen vor der Erstinfektion sogar signifikant schwerer war, schwächten sich diese Unterschiede bis zum Versuchsende hin ab. Da erst am 46. Lebenstag Verluste auftraten, kam es in dieser Gruppe zu keiner nachweisbaren Auswirkung der Tylosintherapie. Unter dem alleinigen Einsatz von Monensin wurde aber auch in diesem Durchgang ein vergleichsweise schlechtes Mastergebnis erreicht (Abb. 25).
Die Avilamycin und Avoparcin aufnehmenden Gruppen erzielten schon *a.i.* gute Ergebnisse und wiesen einen Tag vor der Erstinfektion ein nahezu identisches Gewicht auf. Während mittels Avilamycin die Leistungsdepression unter und kurz nach der Inokulation verringert wurde, zeigte sich dies bei Avoparcin erst gegen Versuchsende. Virginiamycin als dritter Leistungsförderer konnte nicht überzeugen. Die Ergebnisse bei VIR blieben relativ konstant über den ganzen Versuch hinweg hinter AVO und auch AVI zurück (Abb. 26).

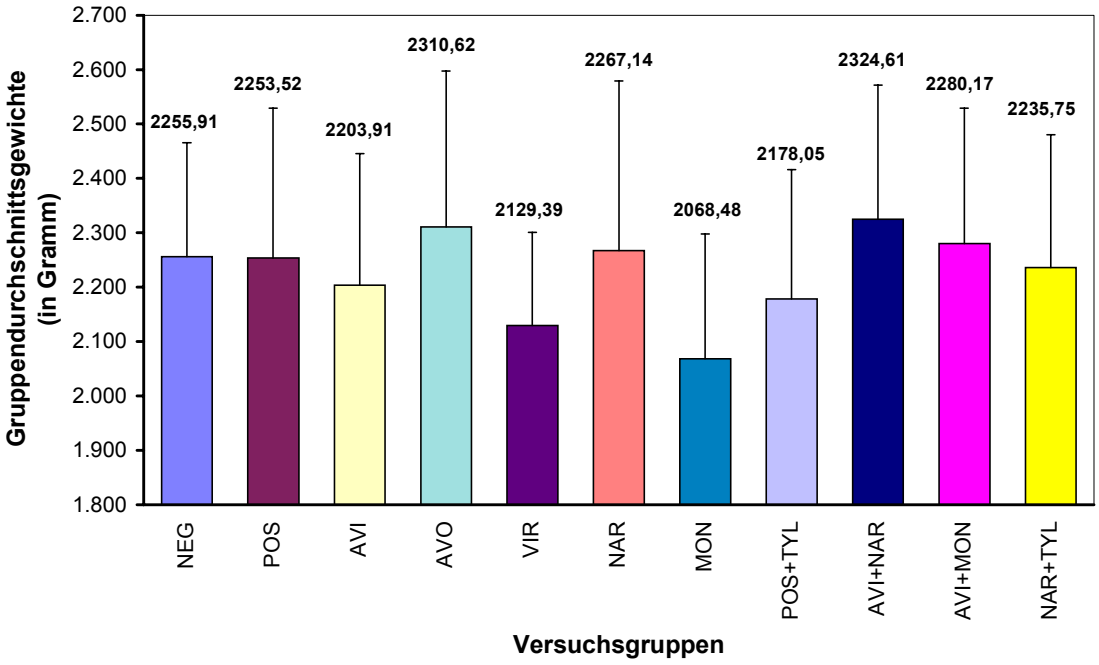


Abb. 24: Versuch 2: Durchschnittsgewichte (fett) und Standardabweichungen aller Gruppen am 45. Lebenstag (Tag 17. *p.i.*)

Auch in Versuch 2 war eine Diskrepanz zwischen der Lebendmasseentwicklung von POS+TYL und POS festzustellen, wobei letztere eine bessere Gewichtsentwicklung aufzeigte. Sichtbar günstigere Tageszunahmen erreichte die Gruppe POS+TYL allerdings durch dem Einsatz von Tylosin als Therapeutikum nach dem Verenden des ersten Tieres an CPE, da am 17. Tag *p.i.* (Tag 45) erstmalig keinerlei Signifikanzen zu anderen Gruppen auftraten (Abb. 26). Die Hühner der Negativkontrolle waren vor der Erstinfektion mehrfach signifikant leichter als AVI+NAR und AVI+MON, am 17. Lebenstag ebenfalls zu den NAR+TYL, AVI und AVO. Nachfolgend, insbesondere zur Zeit der Erkrankung in den anderen Gruppen, konnten diese Gewichtsunterschiede ausgeglichen werden.

Die statistischen Kennzahlen der Gewichtsentwicklung aus Versuch 2 befinden sich in Anlage 7.

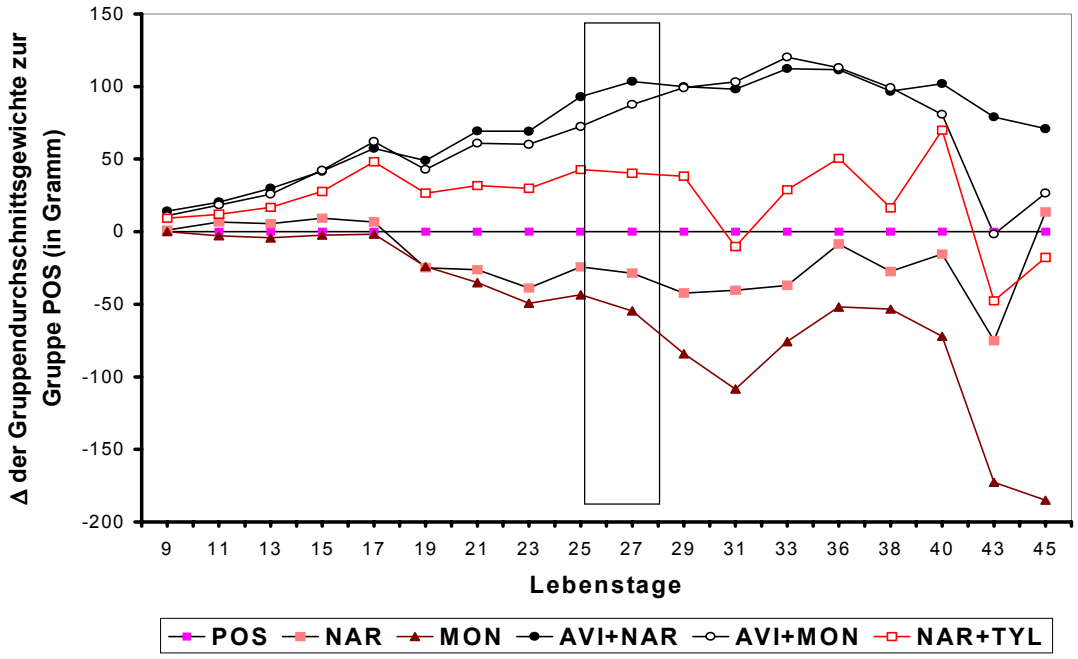


Abb. 25: Versuch 2: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu POS in der Zeit auftretender signifikanter Unterschiede der Gruppendurchschnittsgewichte vom 9. bis 45. Lebenstag (Kästchen: Infektionszeitraum vom 25. bis 28. Lebenstag)

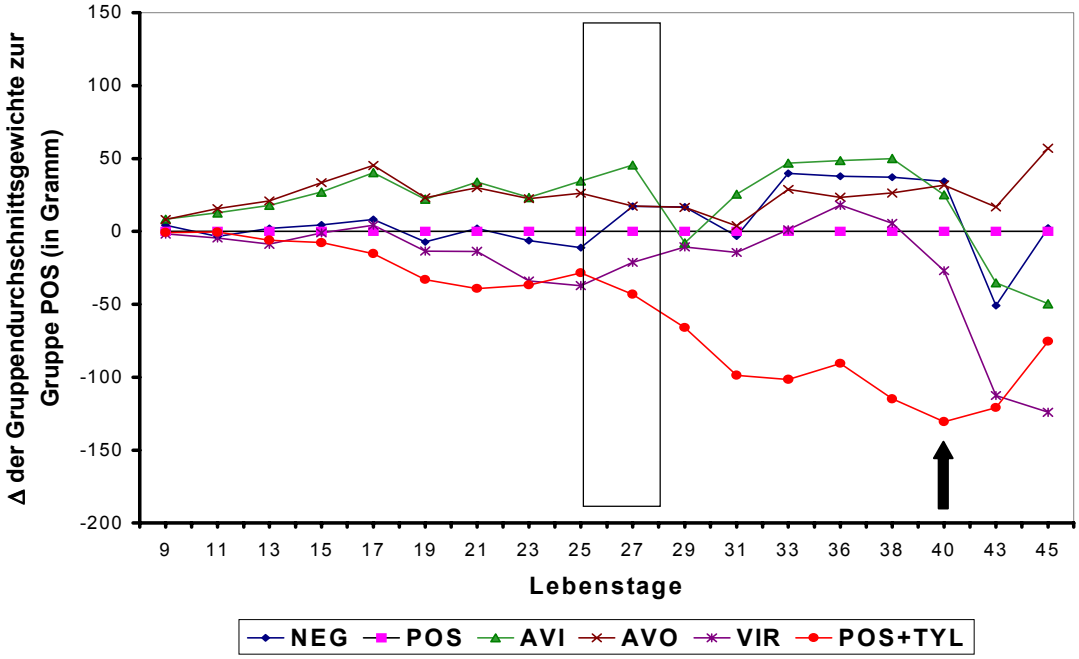


Abb. 26: Versuch 2: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu POS in der Zeit auftretender signifikanter Unterschiede der Gruppendurchschnittsgewichte vom 9. bis 45. Lebenstag (Pfeil: Beginn der Tylosinapplikation bei POS+TYL, Kästchen: Infektionszeitraum vom 25. bis 28. Lebenstag)

4.3.3. Versuch 3

Am Tag der Einstallung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$) bezüglich der Gruppendurchschnittsgewichte. Diese zeigten sich aber schon am 3. Lebenstag, indem die Gruppe NAR nachweislich schwerer war als die Gruppen AVI+MON, AVI+NAR, AVO und NEG. Dergleichen galt für die Gruppe NAR+TYL gegenüber den Gruppen AVI+MON und AVI+NAR sowie für die Gruppen AVI, POS, POS+TYL, MON, VIR, NEG und AVO zur Gruppe AVI+MON. Auffallend war das im Vergleich geringste Gewicht der Gruppe AVI+MON bis kurz vor Infektionsbeginn, ebenso die schwächeren Zunahmen in den Gruppen POS+TYL und AVI. Am 12. Lebenstag (Abb. 27) waren noch Unterschiede zwischen der Gruppe NAR und den Gruppen AVI+MON, POS+TYL und AVI sowie den Gruppen MON, AVI+NAR, NAR+TYL, AVO und POS zur Gruppe AVI+MON nachweisbar. Allerdings verschwanden all diese signifikanten Differenzen in der Lebendmasseentwicklung bis zum Tag 15, einem Tag vor der ersten artefiziellen Infektion der Küken.
Die Dynamik der Gewichtsentwicklung im Vergleich aller Gruppen *a.i.* differierte mit jener unter und nach der Infektion. Schon am 2. Infektionstag war die Gruppe AVO am schwersten, und es ließen sich signifikante Unterschiede zu den Gruppen POS+TYL, AVI, VIR, AVI+MON, NEG und POS ermitteln. Letzteres galt auch für die Gruppen NAR und AVI+NAR im Vergleich zu den Gruppen POS+TYL und AVI bzw. für die Gruppen NAR+TYL und MON zur Gruppe POS+TYL. Auch vom ersten bis zum dritten Tag *p.i.* waren ähnliche Ergebnisse zu verzeichnen. Die Resultate dieser Entwicklung spiegelten sich z.B. in den Durchschnittsgewichten am 22. Lebenstag wider (Abb. 28).

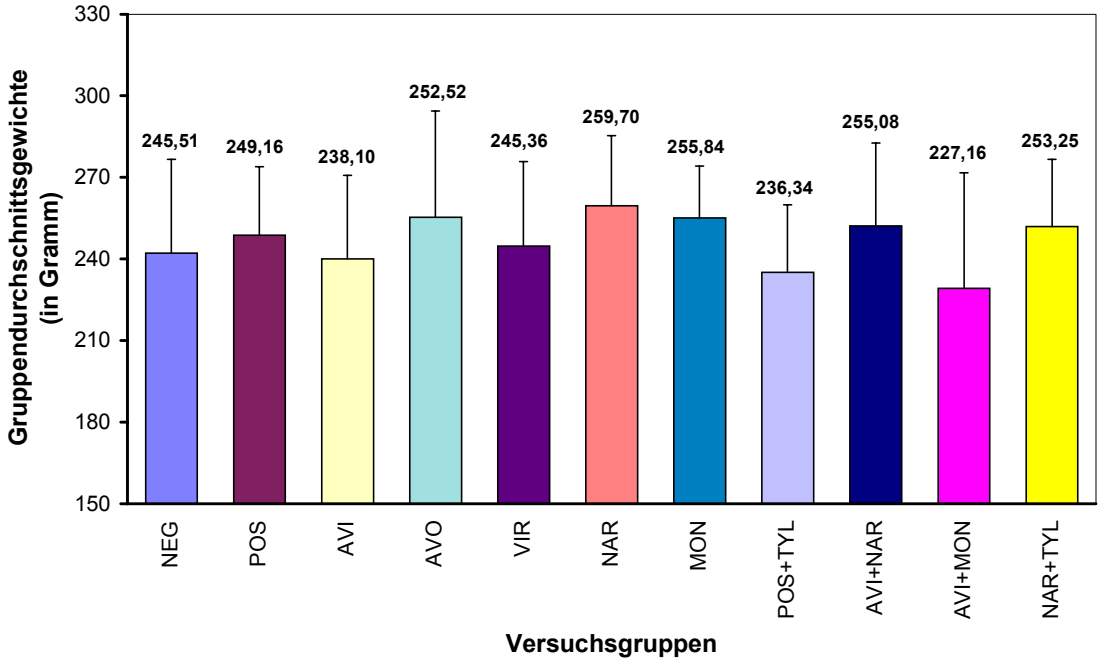


Abb. 27: Versuch 3: Durchschnittsgewichte (fett) und Standardabweichungen aller Gruppen am 12. Lebenstag

Ab dem 26. Lebenstag bzw. Tag 5 *p.i.* ließen sich laut Varianzanalyse keine statistisch nachweisbaren Gewichtsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppendurchschnittsgewichten ermitteln.
Zusammenfassend ist zur Gewichtsentwicklung im Versuch 3 festzustellen, daß es bis zur Verabreichung der Leber-Leber-Bouillon zur Ausprägung signifikanter Gewichtsunterschiede kam, welche schon am 3. Lebenstag ersichtlich wurden. Besonders bei den beiden Narasin-Gruppen

zeigte sich in der ersten Woche eine gute Lebendmasseentwicklung ab, gefolgt von den Gruppen MON bzw. AVI+NAR. Gegenteilig verhielt sich das Durchschnittsgewicht der Tiere in der Gruppe AVI+MON, welches z.B. am 5. Lebenstag signifikant leichter als alle restlichen Gruppen war.

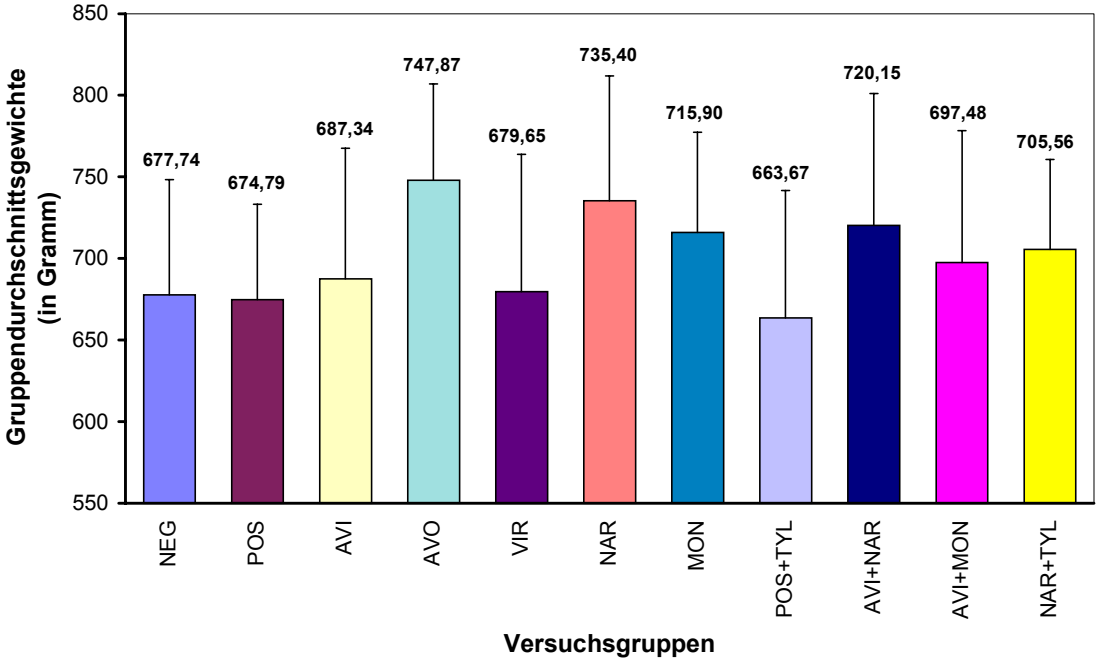


Abb. 28: Versuch 3: Durchschnittsgewichte (fett) und Standardabweichungen aller Gruppen am 22. Lebenstag

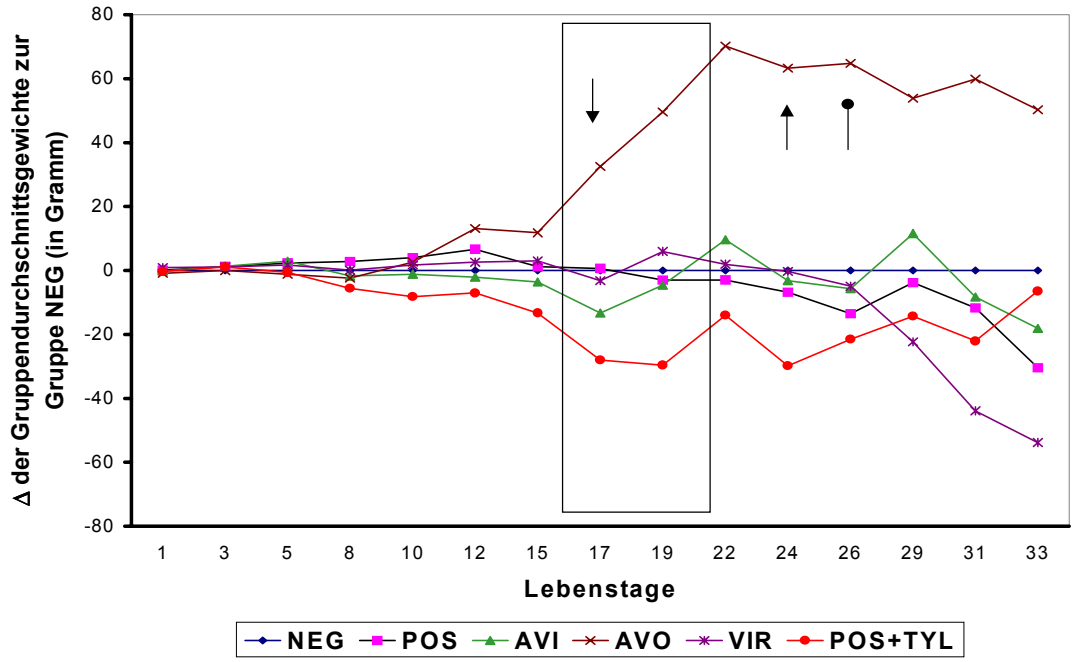


Abb. 29: Versuch 3: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* (Pfeile: Zeitspanne temporären Auftretens signifikanter Unterschiede von AVO zu AVI, VIR, NEG, POS sowie POS+TYL, ovaler Pfeil: Endpunkt signifikanter Gewichtsunterschiede, Kästchen: Infektionszeitraum vom 16. bis 21. Lebenstag)

Auffallend ist die gute Zunahme der Gruppe mit Avoparcin in der Zeit signifikanter Gewichtsunterschiede unter und nach der Infektion. In den Gruppen, an welche Antikokzidia bzw. beide Kombinationen von Avilamycin mit Narasin oder Monensin verabreicht wurden, konnten die nächstbesten Ergebnisse erzielt werden. Die Gruppen mit den Leistungsförderern Avilamycin und Virginiamycin erreichten in dieser Zeit bessere Zunahmen als die infizierten, unbehandelten Gruppen POS und POS+TYL, welches sich allerdings statistisch nicht absichern ließ.
Weiterhin erscheint die Beobachtung bemerkenswert, daß es bei der Unterteilung aller Gruppen in NEG, AVI, AVO, VIR, POS und POS+TYL (Abb. 29) bzw. NEG, NAR, MON, AVI+NAR, AVI+MON und NAR+TYL (Abb. 30) zu charakteristischen Unterschieden hinsichtlich der Signifikanzentwicklung innerhalb dieser zwei Gruppenkomplexe kam. Während es in der Fraktion der Leistungsförderer sowie POS und POS+TYL *a.i.* zu keinen statistisch nachweisbaren Gewichtsunterschieden kam, war dieses durch AVO unter und nach der Infektion zu verzeichnen. Bei den Antikokzidia bzw. deren Kombinationen mit Avilamycin verhielt sich dieser Sachverhalt zeitlich entgegengesetzt. Nach dem 12. Lebenstag traten innerhalb dieses Komplexes keine Signifikanzen auf.
Mit Ausnahme von POS und VIR, welche schon zu diesem Zeitpunkt Wachstumsdepressionen zeigten, war in allen Gruppen innerhalb der Infektionstage eine verstärkte Zunahme gegenüber der Gruppe NEG feststellbar, welche keine Leber-Leber-Bouillon erhielt.
Die nach dem ersten an CPE verendeten Huhn der Gruppe POS+TYL am 37. Lebenstag einsetzende Tylosinbehandlung konnte hinsichtlich der Gewichtsentwicklung keine statistisch nachweisbaren Veränderungen erbringen. In der Gruppe NAR+TYL wurde mangels verendeter Tiere in diesem Versuch kein Tylosin eingesetzt.
Die statistischen Kennzahlen der Gewichtsentwicklung aus Versuch 3 befinden sich in Anlage 8.

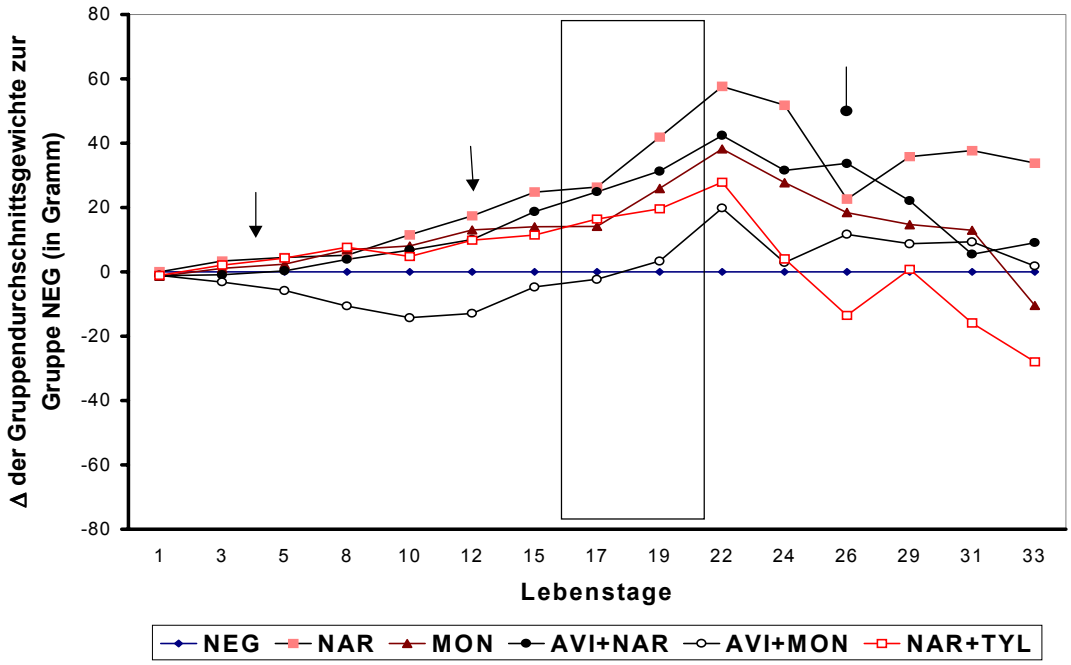


Abb. 30: Versuch 3: Differenzen (Δ) ausgewählter Gruppendurchschnittsgewichte zu NEG *p.i.* (Pfeile: Zeitspanne temporären Auftretens signifikanter Unterschiede von NAR, MON, AVI+NAR sowie NAR+TYL gegenüber AVI+MON ab dem 4. Lebenstag, ovaler Pfeil: Endpunkt signifikanter Gewichtsunterschiede, Kästchen: Infektionszeitraum vom 16. bis 21. Lebenstag)

4.4. Quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung

Ziele der quantitativen Erregererfassung aus den Kotproben lagen darin, sowohl Aufschlüsse über die Dynamik der Clostridienpopulation *p.i.* als auch über mögliche Zusammenhänge mit Masterfolg, Krankheitsverlauf bzw. Mortalität in den Gruppen zu erlangen. Statistische Kennzahlen zur quantitativen *Cl. perfringens*-Bestimmung sind in Anlage 11 ersichtlich.
Die Berechnungen zum Auffinden signifikanter Unterschiede innerhalb der Clostridienzahlen der einzelnen Gruppen wurden mit dem Test nach FRIEDMANN durchgeführt, bei nachweisbaren Differenzen weiterführend durch WILCOXON`s Test.

4.4.1. *Clostridium perfringens* aus den Sammelkotproben

Mit Ausnahme der Gruppe NAR+TYL aus dem 1. Durchgang konnte in den ersten Proben *p.i.* in jedem Falle *Cl. perfringens* nachgewiesen werden. Bei den nachgewiesenen Keimen aus den Gruppen NEG konnte es sich hierbei entweder um *Cl. perfringens* aus der autochtonen Flora oder um *p.o.* aufgenommenes infektiöses Material aus dem Versuchsstall handeln.
Statistisch nachweisbare Unterschiede in der KBE-Zahl pro ml Kotprobe ($p \leq 0,05$) manifestierten sich zwischen den Gruppen nur im dritten Versuch, wobei allerdings, bedingt durch die beträchtlichen Schwankungen der Werte, deren mathematischer Auswertung Grenzen gesetzt waren. In den Kotproben der Gruppe NEG waren insgesamt geringere Clostridienkonzentrationen als bei AVI, AVO, VIR, NAR, MON, AVI+NAR, AVI+MON und NAR+TYL zu finden. Auch konnten bei POS gegenüber AVO, AVI+MON und NAR+TYL nachweislich verminderte Keimkonzentrationen ermittelt werden, dergleichen bei AVI gegenüber AVI+MON.
Unter den numerischen *Cl. perfringens*-Werten kam es, sowohl in als auch zwischen den Gruppen, zu mehr oder weniger starken Schwankungen. Erkennbare Tendenzen in der Dynamik der Erregerpopulation der infizierten Gruppen konnten wie folgt beschrieben werden.

4.4.1.1. Versuch 1

Im Versuch 1 zeichnete sich bei logarithmischer Darstellung in der Mehrzahl der Gruppen ein relativ einheitliches Bild ab. Bis zum Tag 11 *p.i.* bewegen sich alle Keimkonzentrationen in Bereichen von nicht nachweisbar bis 10^4 KBE/ml Originalsubstanz. Danach beginnende Unterschiede bezogen sich auf plötzliches An- und Absteigen der Werte um mehrere Zehnerpotenzen, so z.B.: bei POS von nicht nachweisbar auf $1,22 \times 10^6$ KBE/ml vom 13. bis 17. bzw. bei AVI+MON von $4,40 \times 10^1$ KBE/ml auf $2,23 \times 10^6$ KBE/ml in der Zeit vom 11. zum 13. Tag *p.i.*
Mit Ausnahme der Gruppen VIR und NAR zeigte sich zu Versuchsende wieder eine analoge Entwicklung. Beginnend mit einem Anstieg am 43. Lebenstag bei beiden Kombinationsgruppen sowie NAR+TYL erreichten die Clostridienzahlen auch in den Gruppen POS, AVI, AVO, MON und POS+TYL zum Ende der Kotprobennahme höchste Werte. Auch bei NAR konnte dieser späte Anstieg verzeichnet werden, nur war hier schon am 39. Lebenstag, Tag 21 *p.i.*, das Maximum erreicht. Eine andere Entwicklung war bei VIR zu beobachten, wobei die *Cl. perfringens*-Konzentrationen dieser Mischproben niemals starke quantitative Schwankungen aufwiesen und sich relativ konstant in Bereichen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml bewegten.
Die Todesfälle bei POS bzw. AVO traten genau am Tag des höchsten Gruppendurchschnittswertes auf: $2,51 \times 10^6$, respektive $1,42 \times 10^7$. Allerdings lagen die Daten aus den verendeten Tieren unter den Keimkonzentrationen aus den Mischproben der betreffenden Gruppen. Der Abgang aus Gruppe AVI+MON fiel zeitlich vor die beschleunigte Erregervermehrung.
Die Medianwerte im Versuch 1 lagen zwischen $5,19 \times 10^3$ KBE/ml bei POS und $2,95 \times 10^4$ KBE/ml bei POS+TYL. Die höchste nachgewiesene Keimdichte trat mit $1,42 \times 10^7$ KBE/ml in der Gruppe AVO auf.

4.4.1.2. Versuch 2

Im Vergleich zu Versuch 1 waren in den ersten Kotproben dieses Durchgangs höhere Erregerkonzentrationen nachweisbar, insbesondere in den Gruppen POS, POS+TYL und NAR+TYL, wobei erstere einen Wert von 2,36 x 10^6 KBE/ml erreichte. All diese hohen Eingangswerte verminderten sich im weiteren Verlauf.
Der schon im Versuch 1 beschriebene stärkste Anstieg der Erregerkonzentration mit Erreichen maximaler Werte zum Versuchsende war auch hier in den Gruppen POS, POS+TYL, AVO, NAR und AVI+NAR zu verzeichnen. Speziell bei POS erhöhte sich die *Cl. perfringens*-Zahl von nicht nachweisbar am 43. Lebenstag, Tag 15 *p.i.*, auf 1,82 x 10^6 KBE/ml am 47. Lebenstag, dem Abschluß der Kotprobenentnahme. In der Gruppe AVI+NAR konnte, beginnend mit dem 38. Lebenstag, ein stetes, neuntägiges Anwachsen der Keimdichte verzeichnet werden, ähnlich auch bei POS+TYL. Hier sank der Wert allerdings zeitweise zwischen dem 43. und 45. Lebenstag ab, welches durchaus als eine Auswirkung der Tylosintherapie nach Verenden des ersten Huhnes betrachtet werden konnte. Dieser Erfolg verblaßte allerdings, wie das Erreichen der obersten Keimdichte am 47. Lebenstag bewies. In den Gruppen AVO, AVI+NAR bzw. NAR kam es außerdem zu einem temporären massiveren Anstieg der Erregerzahl an den Tagen 5 bzw. 8 *p.i.*, dem 33. bzw. 36. Lebenstag. Auch bei MON konnte eine starke Keimanreicherung zum Versuchsende festgestellt werden, wobei allerdings am 40. Lebenstag die Maximalkonzentration an *Cl. perfringens* im Gruppenmischkot erreicht wurde.
Gleichermaßen war in den Gruppen AVI, VIR und AVI+MON die Tendenz zur Erregervermehrung zum Versuchsende hin gegeben, allerdings sanken die ermittelten Werte am letzten Versuchstag stark ab. Die Maxima lagen am Tag 17 *p.i.*, dem 45. Lebenstag: AVI mit 5,21 x 10^5 KBE/ml, VIR mit 1,29 x 10^6 KBE/ml und AVI+MON mit 3,47 x10^6 KBE/ml.
Ein differierender Verlauf der Entwicklung der Erregerpopulation war in Gruppe NAR+TYL zu beobachten. Der Höchstwert am Tag der ersten Probennahme wurde nicht wieder übertroffen. Nach einem vermehrten Auftreten am 43. Lebenstag reduzierte sich die *Cl. perfringens*-Zahl stabil auf etwa 1,70 x 10^5 KBE/ml in den letzten beiden Stichproben.
Die Todesfälle in diesem Versuch lagen, ähnlich AVI+MON im ersten Durchgang, nicht in der Zeit der höchsten Keimkonzentrationen. Vielmehr konnten die Todesfälle in der Mehrzahl zeitlich kurz davor, quasi am Fußpunkt, bzw. im Anstieg zu diesen Höchstwerten, beobachtet werden. Scheinbar ohne Zusammenhang zur Entwicklung der Erregerkonzentration in der Gruppe standen die frühen zwei Abgänge bei AVO und MON am ersten bzw. fünften Tag *p. i.*
Die Medianwerte im Versuch 2 lagen zwischen 6,51 x 10^3 KBE/ml bei AVI und 3,21 x 10^5 KBE/ml bei POS+TYL. Die höchste nachgewiesene Keimdichte der artefiziell infizierten Gruppen trat mit 6,20 x 10^6 KBE/ml in der Gruppe AVO auf.

4.4.1.3. Versuch 3

Die durch AVI+MON erzielte höchste Erregerkonzentration aller Proben vom ersten Tag *p.i.* von 2,47 x 10^6 KBE/ml reduzierte sich bis zu Tag 3 *p.i.* um drei Zehnerpotenzen. Des weiteren sank auch bei VIR und MON innerhalb dieses Zeitraums die Keimdichte von 10^5 auf 10^3 KBE/ml, während sie bei den verbleibenden Gruppen relativ konstant blieb.
Zur Populationsdynamik von *Cl. perfringens* war festzustellen, daß auch hier der schon beschriebene stärkste Anstieg der Erregerkonzentration mit Erreichen der Maximalwerte kurz vor, bzw. direkt zum Versuchsende eintrat. Letzteres traf für die Gruppen POS, AVO, MON und AVI+NAR zu. Besonders ersichtlich wurde diese Entwicklung in den Gruppen MON und AVI+NAR, bei welchen am 38. Lebenstag, Tag 17. *p.i.*, kein positiver Erregernachweis erfolgen konnte, wohl aber danach. Auch in der Gruppe POS war der kontinuierliche Anstieg gut zu erkennen, vom 36. Lebenstag an wuchsen die Clostridienzahlen in den neun Tagen bis zum Versuchsende stetig an. Gleiches gilt für die Gruppe AVO, welche in dieser Zeitspanne Werte von 1,22 x 10^5 KBE/ml bis zu 1,22 x 10^8 KBE/ml erreichte, die höchste nachgewiesene Keimdichte

dieses Durchgangs. Allgemein gab es in den oben aufgeführten Gruppen um den 33. bis 36. Lebenstag größere Schwankungen in dem relativ harmonischem Bild der logarithmischen Darstellung der Populationsdynamik.
Ein nahezu identischer Kurvenverlauf der Erregerdichte fand sich auch bei AVI, AVI+MON und NAR+TYL. Der Unterschied zu oben genannten Gruppen lag hier im Erreichen der Erregermaxima am 43. Lebenstag, zwei Tage vor Versuchsende, wobei hierbei allerdings nur eine unwesentliche Konzentrationsverminderung stattfand.
In den Gruppen VIR, NAR und POS+TYL traten biphasige Verläufe auf. Die Erregermaxima wurden mit Werten zwischen 1,05 x 10^7 KBE/ml und 1,78 x 10^7 KBE/ml am 33. Lebenstag, Tag 12 *p.i.*, erreicht. Nach einem steilen Abfallen der Werte kam es bei VIR und NAR zu dem bekannten Anstieg gegen Versuchsende.
Dieser wurde in der Gruppe POS+TYL mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die am 37. Lebenstag einsetzende Tylosintherapie abgeschnitten. Das steile, zweite Wachstum der Clostridienpopulation schwächte sich hier vom 40. bis 43. Lebenstag ab und gestaltete sich bis zum Versuchsende mit einen Wert von 1,01 x 10^4 KBE/ml rückläufig (Abb. 31).
Die Todesfälle im Versuch 3 traten wiederum nicht in Zeiten größter Erregerdichten in den untersuchten Stichproben auf. Während in der Gruppe POS Verluste jeweils vor bzw. während des Ansteigens der Clostridienzahlen zu verzeichnen waren, geschah dieses bei AVI und NAR drei Tage bzw. bei POS+TYL drei und fünf Tage nach Überqueren des Piks am 33. Lebenstag. Ähnlich bei der Gruppe VIR, wo sich die Verluste am 38. bzw. 40. Lebenstag einstellten. Bei letzterem Abgang war allerdings schon wieder ein Ansteigen der Keimdichte der Stichprobe auf 2,48 x 10^6 KBE/ml zu verzeichnen.
Die Medianwerte der infizierten Gruppen im Versuch 3 lagen zwischen 8,115 x 10^4 KBE/ml bei POS und 1,64 x 10^6 KBE/ml bei VIR.

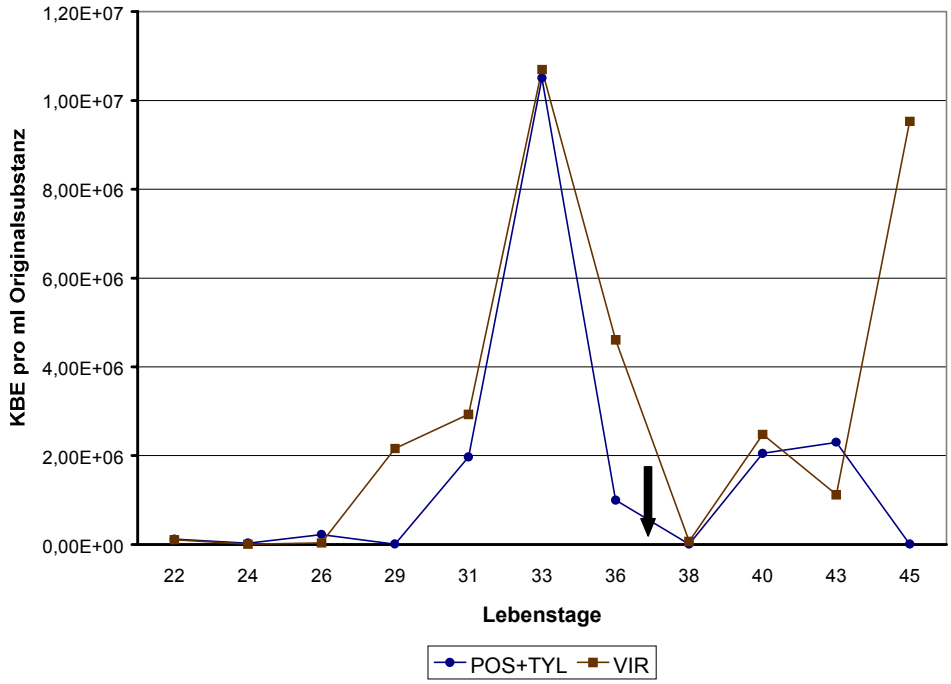


Abb. 31: Logarithmische Darstellung der Dynamik der *Cl. perfringens*-Population der Gruppen POS+TYL und VIR im 3. Versuch (Pfeil: Start der nach dem CPE-bedingten Verenden des ersten Tieres am 37. Lebenstag einsetzenden Tylosintherapie)

4.4.1.4. Nachweis von *Clostridium perfringens* in den Negativkontrollgruppen

Auch in der Gruppe NEG waren, über alle drei Versuche feststellbar, z.T. erhebliche Erregerkonzentrationen, bzw. deren Anwachsen zum Versuchsende, zu beobachten. Obwohl zu keiner Zeit künstlich infiziert, entwickelte sich auch hier eine nachweisbare, diskussionswürdige Clostridienpopulation. Die Medianwerte dieser Gruppe, einzig von AVI und AVI+MON im zweiten Versuch unterboten, betrugen vom ersten zum dritten Durchgang $1{,}63 \times 10^3$, $4{,}69 \times 10^4$ und $8{,}54 \times 10^3$.

4.4.2. *Clostridium perfringens* im Darminhalt von CPE-verendeten Tieren

Im Rahmen der Sektion wurden den an CPE verendeten Hühnern Proben des Darminhalts aus dem *Ileum* sowie beiden Blinddärmen entnommen und untersucht. Die Keimkonzentrationen und die Zusammensetzung der Keimflora im Rektum entspricht wesentlich den im *Ileum* herrschenden Verhältnissen, welches einen direkten Vergleich zwischen den Keimzahlen aus Mischproben lebender und dem Ileum verendeter Tiere ermöglichte.
Schlußfolgernd hieraus konnte festgestellt werden, daß die gefundenen Konzentrationen an *Cl. perfringens* nicht offensichtlich mit dem *Exitus letalis* der Hühner im Zusammenhang standen. Zwar lagen die Werte der Ileumproben mehrerer Tiere über dem am Todestag gewonnenen Gruppenmittel, aber in keinem Falle wurden Keimzahlen festgestellt, welche in dieser Höhe nicht auch als Gruppendurchschnitte überlebender Tiere auftraten. Außerdem lagen die numerischen Differenzen nur in der Größenordnung einer Zehnerpotenz. Eine Ausnahme hierbei bildeten wenige Hühner im Versuch 2, wobei am 43. Lebenstag in den Gruppen POS und AVI die Isolierung von *Cl. perfringens* nicht in den Mischproben, wohl aber in den verendeten Tieren gelang.
Allgemein waren in den *Caeca* höhere *Cl. perfringens*-Gehalte als im *Ileum* anzutreffen. Während im Hüftdarminhalt der Erregernachweis in dreizehn Fällen mißlang, geschah dies in den Blinddarmproben nur zweimal. Statistische Eckdaten der quantitativen *Cl. perfringens*-Bestimmung CPE-verendeter Hühner befinden sich in Anlage 12.

4.4.3. Zusammenhang zwischen Morbidität und *Clostridium perfringens*-Quantität

4.4.3.1. Versuch 1

Es fiel schwer, Zusammenhänge zwischen dem Krankheitsgeschehen und der Quantität der nachgewiesenen Clostridien zu erkennen. Aus dem zeitlichen Wechsel der Keimkonzentrationen waren teilweise keine Kausalitäten für die Morbiditätsrate ableitbar. Beispiele hierfür waren die Gruppen POS, AVO, VIR, MON, POS+TYL und NAR+TYL. Bei AVI, NAR und beiden Kombinationsgruppen konnte hingegen ein zeitlicher Zusammenhang vermutet werden. So trafen z.B. bei AVI die 100%ige Morbidität an den Tagen 13 bis 17 *p.i.* und die erstmalige stärkere Erregervermehrung am Tag 15 *p.i.* zusammen. Bei AVI+NAR und AVI+MON kam es gleichzeitig mit dem Rückgang der klinischen Erscheinungen auch zu einer Absenkung der Keimkonzentration in der Mischprobe.
Allerdings standen sich dann das starke Erregerwachstum zum Versuchsende und die Rekonvaleszenz der Hühner zu diesem Zeitpunkt konträr gegenüber und einem positiven Zusammenhang der zu betrachtenden Größen im Wege. Dies traf, bis auf VIR, für alle Gruppen im ersten Durchgang zu.

4.4.3.2. Versuch 2

Auch im Versuch 2 gelang es in der Mehrzahl der Gruppen nicht, eine offensichtliche Verbindung zwischen der Morbidität und Keimzahl herzustellen. Auch hier bereitete der letztendliche Erregeranstieg Probleme bei der Interpretation vorheriger Ergebnisse.
Diesen Widerspruch nicht beachtend, fällt z.B. bei MON der Erkrankungsgipfel mit dem Erregermaximum zusammen. Hier kam es vom 38. zum 40. Lebenstage, den ersten beiden Tagen mit einer 100%igen Morbiditätsrate, zu einem Anwachsen der Clostridienzahl von $7{,}20 \times 10^3$ auf $1{,}50 \times 10^6$, welche sich bei Abklingen der Krankheitshäufigkeit in der Gruppe wiederum verringerte. Auch bei NAR+TYL zeigte sich ein ähnlich deutliches Bild. Die Erregermenge sank direkt nach Abklingen klinischer Symptome und zeigte in dieser Gruppe keine erneute Wachstumstendenz. In der Gruppe VIR ging der Erkrankungsgipfel mit der ersten Erregerspitze am Tag 12 *p.i.* einher.
Mitten im Anstieg der Keimkonzentration zu Versuchsende setzte in den Gruppen POS, AVI+NAR, AVI+MON und POS+TYL die Genesung der Tiere ein, wobei bei letzteren allerdings der Einfluß von Tylosin auf das klinische Bild zu beachten war. Noch widersprüchlicher erschien die Beobachtung bei AVO, wobei es trotz kompletten Befalls der Gruppe zu einer Abnahme der Clostridienzahl von $6{,}14 \times 10^5$ KBE pro ml auf nicht nachweisbar kam. Keine interpretierbaren Zusammenhänge ergaben die Daten der Gruppen AVI und NAR.

4.4.3.3. Versuch 3

Ganz allgemein konnte mit den Anzeichen klinischer Symptomatik, besonders im Versuch 3, oftmals ein leichtes Ansteigen der *Cl. perfringens*-Konzentration beobachtet werden. In den Gruppen AVI und AVI+NAR ergab diese Beobachtung die einzigen Hinweise auf den gesuchten Zusammenhang. Eine deutlichere Korrelation aufzeigend, traten in einer ganzen Reihe von Gruppen in Zeiten 100%iger Morbidität hohe bis höchste Erregerkonzentrationen in den Kotproben auf: bei AVO, VIR, NAR, MON, POS+TYL, AVI+MON und NAR+TYL. So erreichte die Gruppe VIR z.B. am Tag 12 *p.i.* ihre höchste Erregerkonzentration des Versuchs mit $1{,}07 \times 10^7$ KBE pro ml.
Aber auch hier war in fast allen Fällen die deutliche Diskrepanz zwischen Genesung der Hühner und dem schon mehrfach beschriebenen starken Wachstumsschub in der *Cl. perfringens*-Population zum Versuchsende besonders auffällig. Dies traf nur abgeschwächt bei der Gruppe POS+TYL zu, deren Tiere zu dieser Zeit therapeutisch Tylosin verabreicht bekamen.

4.4.4. Korrelationen zu anderen Versuchsergebnissen

Es konnte in keiner Gruppe und in keinem Versuch eine statistisch nachweisbare Korrelation zwischen der Clostridienzahl und dem Mastendgewicht ermittelt werden.
Allerdings gelang es mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach SPEARMAN signifikant negative Zusammenhänge zwischen der *Cl. perfringens*-Konzentration und der Trockensubstanz nachzuweisen, so geschehen bei AVI ($p = 0{,}013$; $r_S = -0{,}6648$) und NAR+TYL ($p = 0{,}029$; $r_S = -0{,}6044$) im Versuch 1, bei AVO ($p = 0{,}013$; $r_S = -0{,}7833$) im Versuch 2 sowie bei POS+TYL ($p = 0{,}038$; $r_S = -0{,}5545$) im dritten Versuch.
Ein weitere signifikant negative Korrelation ($r_S = -0{,}4800$) konnte mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach SPEARMAN bei $p < 0{,}10$ zwischen dem Sanitätsindex und der *Cl. perfringens*-Konzentration im Versuch 2 festgestellt werden.

4.5. pH-Werte

Zur Verdeutlichung der Variabilität der pH-Werte wurden die Variationskoeffizienten als dimensionsloses Streuungsmaß aus allen drei Versuchen berechnet, welche in Tab. 7 abgebildet sind. Weitere Kennziffern der statistischen Auswertung befinden sich in Anlage 9.
Variationskoeffizienten unter 30 % drücken *per definitionem* nur eine geringgradige Variabilität des betreffenden Merkmals aus. Ebendies konnte nach der statistischen Bearbeitung aller ermittelten pH-Werte festgestellt werden.
Um signifikante Unterschiede innerhalb der einzelnen Versuche zu ermitteln, wurden die Varianzen (s^2) der einzelnen Gruppen je Versuch mittels F-Test verglichen. Im Versuch 1 war die Varianz der Gruppe NAR signifikant größer als in der Gruppe AVI+NAR. Im Versuch 2 galt dies, in absteigender Reihe aufgelistet, für die Varianzen der Gruppen POS+TYL, POS, NAR, NAR+TYL, AVI+NAR, MON, AVI+MON und VIR, welche zur Gruppe NEG signifikant höhere Varianzwerte aufwiesen. Gleiches galt für Gruppen POS+TYL, POS, NAR, NAR+TYL und AVI+NAR zu AVI sowie POS+TYL zu AVO. Dies bedeutete, daß die Gruppen NEG, AVI und AVO die geringsten durchschnittlichen quadratischen Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert aufwiesen. Ein hiervon abweichendes Resultat trat im dritten Durchgang zutage, in welchem NAR+TYL und AVI+NAR die größten Varianzen erbrachten, signifikant differierend zu POS, VIR und POS+TYL respektive zu POS.

Tab. 7: Variationskoeffizienten der pH-Werte aller drei Versuche

	Variationskoeffizient s% (in % vom Mittelwert)		
	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
NEG	7,80	5,39	10,60
POS	8,02	8,67	8,08
AVI	8,00	5,78	9,78
AVO	8,45	6,54	9,40
VIR	8,27	7,48	8,30
NAR	8,88	7,85	9,21
MON	8,23	7,08	9,01
POS+TYL	7,86	9,32	8,32
AVI+NAR	6,55	7,63	9,64
AVI+MON	8,37	6,90	8,45
NAR+TYL	7,71	7,66	10,32

4.6. Trockensubstanzgehalte der Kotproben

Die Bestimmung der Trockensubstanz war aus Gründen der Berechnung der KBE pro Volumeneinheit Originalsubstanz erforderlich. Gleichermaßen galt es festzustellen, ob es statistisch nachweisbare Unterschiede in den Trockensubstanzen der einzelnen Versuchsgruppen zueinander gab. Von der theoretisch negativen Korrelation zwischen dem Trockensubstanzgehalt der Proben und dem Diarrhoegeschehen ausgehend, konnte die Vermutung abgeleitet werden, daß ein größerer TS-Gehalt einer Verringerung des klinischen Symptoms Diarrhoe entsprechen sollte. Die Berechnungen hierfür wurden mit dem Test nach FRIEDMANN durchgeführt, bei nachweisbaren Differenzen weiterführend durch WILCOXON`s Test. Die statistischen Kennzahlen der TS-Wert-Berechnungen sind in Anlage 10 ersichtlich.

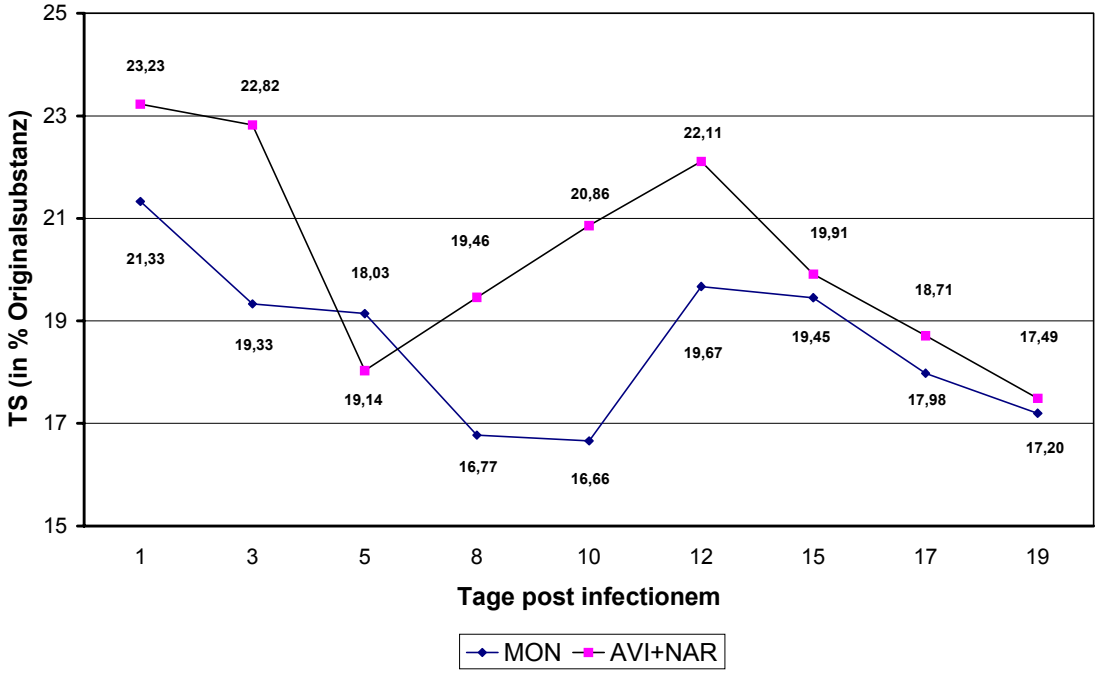


Abb. 32: Signifikant voneinander abweichende Trockensubstanzgehalte von Kotproben zwischen den Gruppen MON und AVI+MON im Versuch 2

In den Versuchen 1 und 3 konnten mittels der oben genannten statistischen Verfahren keine nachweisbaren Unterschiede ermittelt werden, wohl aber in Versuch 2, an einem Beispiel in Abb. 32 dargestellt. Bei AVI+NAR und AVI+MON konnte zu den Gruppen POS, AVO und MON signifikannt höhere Trockensubstanzwerte bestimmt werden, gegenüber AVI+NAR allein in den Gruppen NEG, VIR und NAR. Weiterhin waren auch die TS-Werte der Gruppe AVI nachweislich höher als bei MON. Eine positive Korrelation zwischen der Trockensubstanz und dem Sanitätsindex konnte in keinem der drei Versuche festgestellt werden.

4.7. Vergleichende Betrachtungen unter den Ergebnissen aller drei Versuche

Hinsichtlich der *Cl. perfringens*-Konzentrationen aus den Kotproben der Gruppen konnte, die Versuche 1 und 2 vergleichend, allein bei POS+TYL ein statistisch nachweisbarer Unterschied erkannt werden, wobei hier im zweiten Durchgang die höheren Keimzahlen auftraten. Während sich, mit Ausnahme von POS, im Vergleich der Versuche 1 und 3 in allen infizierten Gruppen Signifikanzen aufzeigten, kam es zwischen den Versuchen 2 und 3 nur in den Gruppen AVI, VIR, NAR und NAR+TYL zu nachgewiesenen Differenzen. Hierbei lagen in allen Fällen die höheren Erregerkonzentrationen in den Gruppen des dritten Durchgangs. Auch die Medianwerte spiegelten diese Tendenz wider, welche in der zweiten Testreihe, nicht in den Gruppen AVI und AVI+MON, mindestens eine Zehnerpotenz höher als im ersten Durchgang ausfielen. Gleiches galt für die Medianwerte aus Versuch 3, welche, mit Ausnahme von AVI, POS+TYL und NAR+TYL, wiederum höher als im Versuch 2 lagen.
Den Sanitätsindex vergleichend, ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Der Anteil gesunder Hühner über den Zeitraum *p.i.* war im ersten ($p = 0{,}0125$) und zweiten ($p = 0{,}0069$) Versuch größer als im dritten Durchgang. Hierin erreichte POS auch die höchste Gruppenmortalität mit einer Verlustrate von 36 %. Die insgesamt pro Versuch und an CPE verendete Tierzahl hingegen war im zweiten Versuch am höchsten. Die Verluste traten in allen drei Durchgängen in einem relativ begrenzten Zeitraum auf, wobei der Abstand zum Inokulationstermin im ersten Durchgang am längsten währte, gefolgt von Versuch 3 und 2.

Auch die Lebendmasseentwicklung verlief nicht homogen. So erreichten die Tiere des dritten Durchgangs *a.i.* am 15. Lebenstag die höchsten Gruppendurchschnittsgewichte, gefolgt von den Versuchen 2 und 1, wobei alle Unterschiede statistisch nachweisbar waren. Am 43. und 45. Lebenstag, den letzten beiden gemeinsamen Meßtagen der Versuche 2 und 3, gab es keine signifikanten Differenzen in deren Gruppendurchschnittsgewichten.
Erschwerend auf die Komparabilität des ersten Durchgangs erwies sich die Tatsache, daß die Lebendmassebestimmung hier am 41. Lebenstag endete und keine späteren gemeinsamen Meßdaten auswertbar waren. Unter Einbeziehung der bisher erreichten Tageszunahmen wurde für Versuch 1 ein Mastendgewicht für den 43. Lebenstag geschätzt, welches auch bei großzügiger Bemessung deutlich unter den vergleichbaren Werten der anderen Durchgänge lag. Dies bestätigte auch den allgemeinen Trend, daß die Durchschnittsgewichte des ersten Versuchs an gemeinsamen Meßtagen aller drei Durchgänge stets am niedrigsten ausfielen. Somit erschien es offensichtlich, daß die Tiere im Versuch 1 die durchschnittlich geringsten Zunahmen bzw. Lebendmassen erzielten.
Die Trockensubstanzen vergleichend, ergaben sich deutliche, statistisch nachweisbare Signifikanzen, welche sich in einer stetigen Verminderung der TS-Werte vom ersten zum dritten Durchgang darstellten.
Alle hier aufgeführten Ergebnisse wurden statistisch mittels Test nach FRIEDMANN bzw. WILCOXON errechnet. Das Signifikanzniveau lag bei $p \leq 0{,}05$.

4.8. Empfindlichkeitstestung

Die In-vitro-Empfindlichkeitstestung des *Cl. perfringens*-Stammes ATCC 3624 gegenüber den zum Einsatz gekommenen antibiotischen Leistungsförderern bzw. Antikokzidia in den angegebenen Konzentrationen wird durch Abb. 33 dokumentiert. Das Antibiogramm wurde im Diffussionsverfahren auf Mueller-Hinton-Agar (Fa. Sifin) nach DIN 58940 erstellt.
Avoparcin (2) zeigte keine Wirkung, erkennbar an der ausgeprägten Hämolyse. Indessen erbrachten Virginiamycin (3), Narasin (4), Monensin (5) und Tylosin sehr gute Ergebnisse, da hier eine vollständige Unterdrückung der Hämolyse in einem Radius von etwa 10 mm erreicht werden konnte. Dieser erschien bei Avilamycin (1) mit 5 mm verschmälert, was auf einen guten Effekt hinsichtlich der Hemmung des Clostridienwachstums schließen ließ.

4.9. Ergebnis der Salmonellenuntersuchungen

Sowohl in den bei der Einstallung gewonnenen Kotproben als auch aus den Organen der verendeten Tiere waren in allen drei Versuchsreihen keine Salmonellen nachzuweisen. Des weiteren lagen bei keinem der verendeten Tiere Anzeichen für das Vorhandensein anderer pathogener Erreger vor.

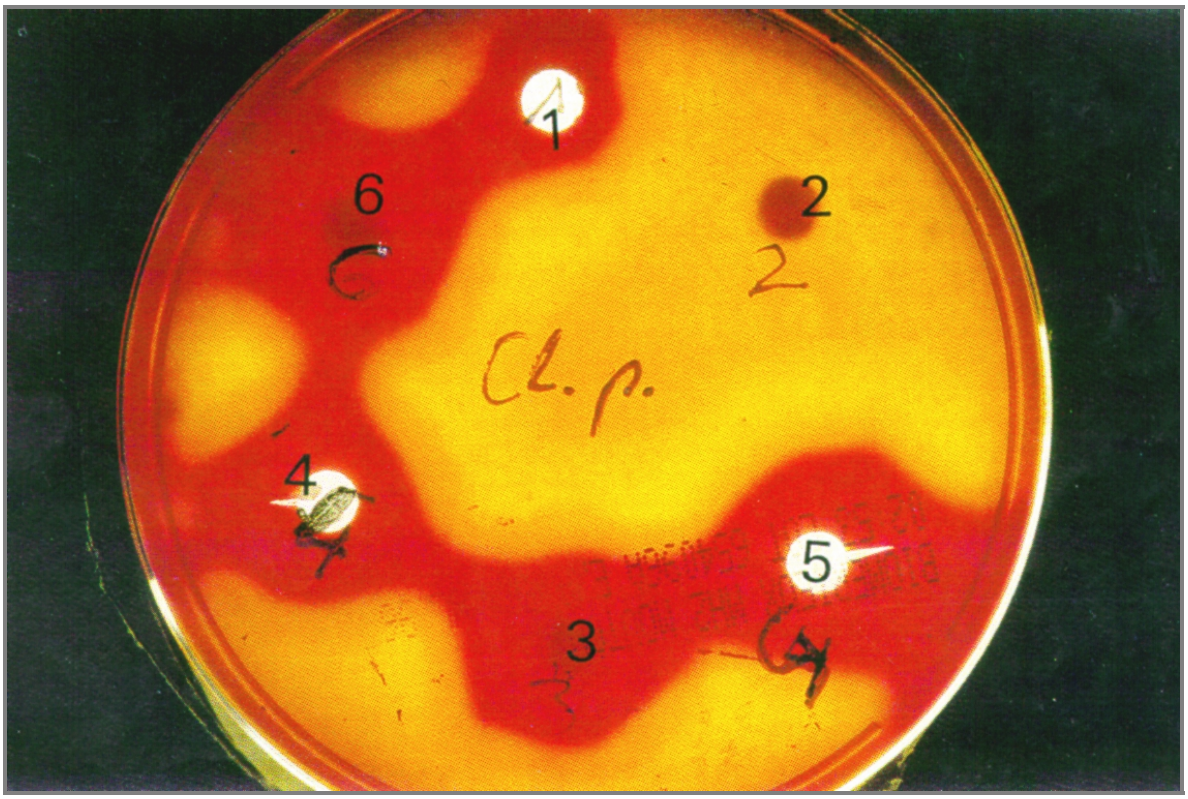


Abb. 33: In-vitro-Suszeptibilitätstest von *Cl. perfringens* (ATCC 3624) gegenüber den eingesetzten Futtermittelzusatzstoffen (Mueller-Hinton-Agar, Fa. Sifin, nach DIN 58940): 1 = Avilamycin, 2 = Avoparcin, 3 = Virginiamycin, 4 = Narasin, 5 = Monensin (rot: Hämolysehemmung, gelb-orange: Hämolysezonen)

5. Diskussion

5.1. Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit konnte die *Cl. perfringens*-Enterotoxämie ohne NE experimentell erzeugt werden, welche von VISSIENNON (1990) und VISSIENNON et al. (1994a,b) erstmalig als eigenständiges Krankheitsbild durch diesen Erreger beschrieben wurde.
Wie bei KÖHLER et al. (1974a) fielen erkrankte Tiere innerhalb der eigenen Versuche durch eine relativ unspezifische Symptomatik auf. Auch war temporär ein schlechter Gesundheitszustand aller Hühner der artefiziell infizierten Gruppen ersichtlich. Die klinische Symptomatik kennzeichnete sich durch profuse, wässrige Diarrhoe, oft im Strahl abgegeben und von Gasblasen durchsetzt. Das Allgemeinbefinden war nur wenig beeinträchtigt. Wenn überhaupt, zeigten sich hierbei Inappetenz, gesträubtes Federkleid und selten Apathie. Auf Apathie und Anorexie folgte in allen beobachteten Fällen rasch *Exitus letalis*. In den Untersuchungen von KWATTRA und CHAUDHURY (1976) sowie SHANE et al. (1985) trat der Tod der Hühner oft schnell und ohne erkennbare Anzeichen ein. Auch dies wurde während der vorliegenden Versuche beobachtet.
Postmortal konnte, sowohl pathologisch-anatomisch als auch pathologisch-histologisch, bei der Mehrzahl der verendeten Tiere auf eine *Cl. perfringens*-Enterotoxämie geschlossen werden. Hierauf deutende Veränderungen waren: mäßiger bis guter Ernährungszustand, starke Injektion der mesenterialen Blutgefäße, flüssiger bis cremiger, von Gasblasen durchsetzter Darminhalt, starke Hyperämie der parenchymatösen Organe, mittelgradige zellige Infiltration der Darmzotten mit kapillärer Hyperämie und massenhafter Nachweis von Stäbchenbakterien im Darmlumen. Hierbei konnte keine Adhäsion dieser Partikel an das Epithel festgestellt werden. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal zur klassischen NE war auch hier das Fehlen enteraler Schleimhautnekrosen bzw. Schleimhauthämorrhagien.
All diese oben angeführten Ergebnisse entsprachen übereinstimmend den Resultaten von VISSIENNON (1990) und VISSIENNON et al. (1994a,b). Als weitere enterale, epithelial-ultrastrukturelle Veränderungen durch die *Cl. perfringens*-assoziierten Enterotoxämie des Haushuhns beschrieben diese Autoren Cristolyse der Mitochondrien, vesikuläre Fragmentation bis Schwund des Mikrovillisaumes, Verdichtung bis Auflösung des Terminalgespinstes, Dilatation des rauhen endoplasmatischen Retikulums sowie die Ablösung ganzer Enterozytenverbände. Die durch diese Mikroläsionen eindringenden Toxine kamen nachfolgend zur Zirkulation. VISSIENNON et al. (1996) wiesen als eine Folge dieses Pathomechanismus ebenfalls ultrastrukturelle Schäden an Leber und Nieren nach. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich pathologisch-anatomisch eine prästatische Hyperämie dieser beiden Organe, histologisch Erythrozytenansammlung. Ebenfalls war eine geringgradige Aktivierung der Kupffer`schen Sternzellen der Leber zu verzeichnen. Auf weitere Wirkungen der Exotoxine von *Cl. perfringens* auf Zellen und Gewebe wurde im Abschnitt 2.1.2.1. bereits ausführlich eingegangen.
Da aus dem untersuchten Material keinerlei Anzeichen einer Bakteriämie oder Septikämie hervorging, konnte die diagnostizierte klinische und pathologische Symptomatik auf die Vermehrung der Erreger im Darminhalt, die Toxinbildung, die enterale Aufnahme sowie die Wirkung der Toxine, insbesondere des Alphatoxins, zurückgeführt werden. Der Tod der Küken wurde demnach durch den infektiös-toxischen Durchfall sowie eine toxinbedingte enterogene Toxämie mit Schock hervorgerufen.
In keinem der untersuchten Fälle trat hingegen die klassische Form der nekrotisierenden Enteritis auf, wie von PARISH (1961b,c), GARDINER (1967), NAIRN und BAMFORD (1967), BAINS (1968), BERNIER und FILION (1971), HELMBOLDT und BRYANT (1971), ZIMMERMANN (1971), WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971), LONG (1973), BERNIER et al. (1974a,b), KÖHLER et al. (1974a,b,c, 1977), LONG (1974), TRAMEL et al. (1975), BALAUCA (1976), BALAUCA et al. (1976), BARTALOS et al. (1976), KWATTRA und CHAUDHURY (1976), LONG und TRUSCOTT (1976), Al-SHEIKHLY und TRUSCOTT (1977a,b,c) TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY (1977), MAXEY und PAGE (1977), Al-SHEIKHLY und AL-SAIEG (1980), HE et al. (1981), MØRCH (1982), LATINOVIC (1983), SHANE et

al. (1984b,1985), BROUSSARD et al. (1986), FRAME und BICKFORD (1986), GLAVITS et al. (1986,1989), CYGAN (1987), FUKATA et al. (1988), HOFSHAGEN und STENWIG (1992), KÖHLER (1992), WANG und DAVIDSON (1992), BRENNAN et al. (1996), DAS et al. (1997a), ELWINGER et al. (1998), HOFACRE et al. (1998) sowie KALDHUSDAL et al. (1999) beschrieben oder diagnostiziert.

5.2. Zur Morbiditätsrate

In keinem der Versuche wiesen die nicht infizierten und unmedikamentierten Tiere Zeichen einer infektiösen Erkrankung auf, während die Hühner der beiden Positivkontrollgruppen ohne den Zusatz von antibiotischen Leistungsförderern bzw. Antikokzidia im Durchschnitt eher und länger erkrankten als die Tiergruppen mit Futtermittelzusatzstoffen. Zusammenfassend konnte also festgestellt werden, daß das erste Auftreten klinischer Symptome und auch deren Dauer von den Futtermittelzusatzstoffen beeinflußt wurden, wobei zwischen den einzelnen Präparaten Unterschiede zu beobachten waren. Vergleichend mit der CPE bei VISSIENNON (1990), fiel in den eigenen Untersuchungen eine Prolongation der Inkubationszeit auf. Zwar traten auch hier Morbiditätsraten von 100 % auf, aber die ersten Krankheitsanzeichen ergaben sich nach 7 bis 16 Tagen, in genannter Quelle nach durchschnittlich 4 bis 9 Tagen.
Die Konzentration von Avilamycin entsprach mit 10 ppm der von SCAN (1995) empfohlenen optimalen Dosierung für den Einsatz als Futtermittelzusatzstoff. Hiermit reduzierten ELWINGER et al. (1998) die Rate positiver *Cl. perfringens*-Befunde bei den untersuchten Hühnern von 87 % der unbehandelten Kontrolle auf 20 % bei Avilamycinapplikation. Dies, verknüpft mit der guten In-vitro-Wirksamkeit von Avilamycin (DEVRIESE et al, 1993; WATKINS et al., 1996), ließ sich mit den in den eigenen Untersuchungen ermittelten Resultaten bezüglich Morbiditätsrate und Befallsextensität in Einklang bringen. Hinsichtlich des Auftretens von klinischen Erscheinungen konnten hier gegenüber den anderen Versuchsgruppen beste Ergebnisse erzielt werden. So erkrankten die Tiere durchschnittlich später, z.B. vier Tage nach den unmedikamentierten, infizierten Gruppen, und erschienen schneller zu gesunden, welches sich aus den Inkubationszeiten und dem Sanitätsindex ablesen ließ.
Durch das grampositive Wirkungsspektrum erwies sich Avoparcin als effektiv in der Prävention der NE (MØRCH, 1982). Auch PRESCOTT (1979) verhinderte das Auftreten von Darmnekrosen durch die Zugabe von 20 ppm Avoparcin zur Ration, wohingegen 10 ppm als nicht ausreichend protektiv bewertet wurden. Bei ELWINGER et al. (1993, 1998) wurde unter 15 ppm Avoparcin keine positiven NE-Befunde ermittelt. Ebenso erbrachte Virginiamycin in nutritiven Dosierungen Erfolge bei der Prävention der NE in den Hühnerbeständen (MØRCH, 1982; GEORGE et al. 1982; KLING und QUARLES, 1995). SHANE (1984b) betonte die Effektivität von Virginiamycin bei der Unterdrückung subklinischer Infektionen, ausgelöst durch die orale Aufnahme von *Cl. perfringens*. Neben der Verhinderung der für die NE typischen Darmläsionen kam es bei 30 ppm Wirkstoff zu einer Reduzierung der Clostridienzahl in der Einstreu. Eine qualitativ bessere Einstreu bei infizierten Tieren, quasi ein Nebeneffekt der verminderten Diarrhoe, beschrieben auch MØRCH (1982) sowie ELWINGER und TEGLÖF (1991), wobei hier noch eine Enzymsupplementation des Futters erfolgte. Allerdings wurde in diesen Veröffentlichungen meist gezielt nach nekrotisierenden Darmveränderungen gesucht, welche in den eigenen Untersuchungen nachweislich nicht auftraten. Dennoch boten sich hier Hinweise für eine verminderte Morbidität durch den Einsatz beider Leistungsförderer, welches auch auf das in den eigenen Versuchen vorherrschende CPE-Krankheitsbild des Huhnes übertragen werden konnte. Avoparcin und Virginiamycin erreichten zwar nicht das schützende Potential von Avilamycin, vermittelten aber eine deutlich ersichtliche Verbesserung gegenüber den Positivkontrollgruppen.
Dies galt ebenso für die ionophoren Polyether als Einzelsubstanzen, wobei durch Narasin die Dauer der klinischen Auffälligkeit zeitlich leicht herabgesetzt wurde. Zusammenfassend betrachtet, waren die Auswirkungen der Ionophoren auf Morbiditätsrate und Befallsextensität denen von

Avoparcin und Virginiamycin vergleichbar. Für die Wirksamkeit von Monensin und/oder Narasin gegen *Cl. perfringens* existieren mehrere Belege, welche die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen (BERG und HAMILL, 1978; WATANABE et al., 1981; LIU, 1982; DUTTA und DEVRIESE, 1980, 1984; DUTTA et al., 1983; BENNO et al., 1988b; KONDO, 1988; ELWINGER et al., 1992a,b, 1998; WATKINS et. al., 1996; WALDENSTEDT et al., 1999b). ELWINGER et al. (1992b) stellten einen direkten Zusammenhang zwischen Narasin, gesunkener Clostridienzahl bzw. verminderten NE-Fällen und Wachstumsteigerung beim Huhn fest. Auch in Versuchen an Schweinen konnte die Wirksamkeit von Carboxylsäure-Ionophoren, hier Salinomycin, gegenüber *Cl. perfringens* belegt werden. Der schädigende Einfluß des Erreger wurde vermindert, welches sich in verbesserter Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Ferkel und Sauen dokumentieren ließ (KYRIAKIS et al., 1995, 1996).
KALDHUSDAL et al. (1999) erzielten mit 70 ppm Narasin jedoch vergleichsweise weniger positive Effekte. Zwar verzögerte Narasin die *Cl. perfringens*-Vermehrung beim Huhn, konnte aber ein späteres Auftreten nekrotischer Läsionen nicht verhindern. Eine Prolongation der Darmpassagezeit mit nachfolgend verstärktem NE-Geschehen war hingegen nicht auf Antikokzidiaeinsatz zurückzuführen (MCDOUGALD et al., 1972).
DYKSTRA und REID (1978b) erreichten durch Monensin eine gleichzeitige positive Beeinflussung von NE und Hühnerkokzidiose, wobei der unheilvolle Zusammenhang zwischen Kokzidieninfektion und Anstieg der Clostridienkonzentration in den geschädigten Darmabschnitten verhindert wurde. WANG und DAVIDSON (1992) konnten diese Möglichkeit durch den singulären Einsatz von Polyethern nicht bestätigen, wohl aber durch deren Kombination mit verschiedenen Leistungsförderern. Trotz der Tatsache, daß bei WANG und DAVIDSON (1992) eine zusätzliche Belastung Tiere durch *E. acervulina* zugrunde lag und auch kein Avilamycin zum Einsatz kam, ließen sich hier die positiven Aspekte einer simultanen Verabreichung von Leistungsförderern und ionophoren Antikokzidia erkennen. Aus den eigenen Versuchen ergab sich ein vergleichbares Bild, wobei es allein den beiden Kombinationen gelang, das Leistungsniveau von Avilamycin als Einzelsubstanz zu erreichen und das klinische Bild dergestalt positiv zu modifizieren, erkennbar an Inkubationszeit, Erkrankungsdauer und Sanitätsindex.
Generell muß an dieser Stelle noch einmal betont werden, daß vorherige Gewebeschädigungen durch Kokzidien eng mit der Pathogenese von NE verknüpft sein sollen. So wiesen ARAKAWA und OHE (1975) auf die Notwendigkeit der Reduzierung von *Cl. perfringens* durch Leistungsförderer bei erhöhter Resistenzlage der Kokzidien gegenüber verwendeten Antikokzidia hin. Die adverse Verbindung beider Pathogene wurde mehrfach im Labor und in der Praxis aufgezeigt (GARDINER, 1967; HELMBOLDT und BRYANT, 1971; BRADLEY und RADHAKRISHNAN, 1973; LONG, 1973; ARAKAWA und OHE, 1975; OHE und ARAKAWA, 1975; BALAUCA, 1976; BALAUCA et al., 1976; KÖHLER et al., 1977; MAXEY und PAGE, 1977; TRUSCOTT und AL-SHEIKHLY, 1977; BRAUNIUS und LITJENS, 1984; SHANE et al., 1985; BROUSSARD et al., 1986; FRAME und BICKFORD, 1986; BABA et al., 1992,1997; HOFACRE et al., 1998). Oftmals wurden beide Ereignisse in eine kausale Beziehung gesetzt. Somit könnten fehlende Kokzidienbefunde eine mögliche Erklärung für das Nichtvorhandensein nekrotisierender Darmveränderungen in den eigenen Versuchen darstellen.
Auch die Tylosinmetaphylaxe bzw. -therapie (SMITH, 1972; KÖHLER et al., 1974a; VOGEL, 1975; WIERUP, 1998) konnte als genesungsfördernd eingeschätzt werden. Nach dem Einsatz dieser Substanz ergab sich in den eigenen Versuchen eine unverkennbar beschleunigte Verbesserung des klinischen Zustands der entsprechend behandelten Tiere.

5.3. Zur Mortalitätsrate

Zu den Verlusten durch *Cl. perfringens*-bedingte NE finden sich in der Literatur eine Vielzahl von Zahlenangaben mit z.T. recht differierenden Aussagen. Bei NAIRN und BAMFORD (1967) gelangten die Verlustraten selten über 5 %, während GARDINER (1967), beides australische Quellen, Bestandsverluste von 5 bis 12 % und Spitzen von 33 % beschrieb. Einbußen von maximal 10 % traten ebenfalls in den Untersuchungen von ZIMMERMANN (1971), BARTALOS et al. (1976), WICKER et al. (1977) und GLÁVITS et al. (1986) auf, dergleichen bei HELMBOLDT und BRYANT (1971). Hier kam es innerhalb von einer Woche zu Verlusten von einem Prozent der Gesamtherde pro Tag. KÖHLER et al. (1974a) verzeichneten bei Bodenhaltung Mortalitäten zwischen 10 und 30 %. Diese Autoren diagnostizierten von 1969 bis 1971 bei 2,12 % der Routinediagnostik NE. Auch ELWINGER und TEGLÖF (1991) ermittelten an 50 % aller verendeten Tiere Anzeichen einer NE, bei 20 % davon lag hierin die offensichtliche Todesursache. BROUSSARD et al. (1986) beschrieben zwar einen dramatischen Anstieg von verendeten Tieren in einem Betrieb mit Legehennennachzucht. Da dieses Ereignis durch Käfighaltung aber lokal begrenzt blieb, kam es letztendlich nur zu einem Gesamtverlust von 0,02 %.
Weitere Zahlen verdeutlichen noch einmal die beträchtlichen Unterschiede in den Mortalitätsraten. Mit 0,27 % aller Todesfälle der ersten acht Lebenswochen lag die NE in den vergleichenden Untersuchungen von BRIGDEN und RIDDEL (1975) deutlich unter dem plötzlichen Herz-Kreislauf-Versagen mit 1,13 % aller verstorbenen Tiere, ebenso bei REECE et al. (1986) mit einer durchschnittlichen NE-Mortalität von einem Prozent. Hingegen verendeten bei WIJEWANTA und SENEVIRATNA (1971), Sri Lanka, und HE et al. (1981), China, unter bestimmten Umständen jeweils die Hälfte des Bestandes.
Diese Daten konnten für die Bewertung der Resultate der vorliegenden Arbeit nur bedingt herangezogen werden, da sie hauptsächlich Studien manifester NE-Ausbrüche entstammten. In keiner der oben genannten Untersuchungen wurde die Möglichkeit der *Cl. perfringens*-CPE ohne Ausbildung der klassischen Symptome der NE berücksichtigt. Die hierzu führende Methodik (VISSIENNON, 1990) wies als Besonderheit die erstmalige Anwendung der intraduodenalen Applikationsmethode für Flüssigkeiten beim Huhn (ARNOLD und VISSIENNON, 1990) auf, durch welche schädigende Einflüsse des sauren Magen-pH-Wertes auf vegetative Erreger umgangen werden konnten. Die Enterotoxämie führte dann zu erheblichen Verlusten: bei proteinreicher Ernährung und intraduodenaler Inokulation vegetativer Keime starben bis zu 100 % der Versuchstiere. Obgleich die Inokulationstechnik und auch die Methoden zur Herstellung der *Cl. perfringens*-Inokulationsbouillon gleich waren, konnten in der vorliegenden Arbeit diese Ergebnisse von VISSIENNON (1990) nicht erreicht werden. Die insgesamt höchste Mortalitätsrate betrug 36 % bei der infizierten und unmedikamentierten Kontrollgruppe im dritten Versuch (Abb. 19). Eine mögliche Ursache für diese Differenzen muß im verwendeten Erregerstamm ATCC 3624 gesucht werden, obgleich nach WEIS und STRONG (1967) einer der klassischen infektiösen Erregerstämme der NE mit gutem Alphatoxinbildungsvermögen zum Einsatz kam. VISSIENNON (1990) benutzte ein Feldisolat eines NE-Ausbruchs. Weiterhin müssen Abweichungen bei Dosis und Zeitpunkt der artefiziellen Infektion, bei der Futterzusammensetzung sowie Unterschiede in den Haltungsbedingungen bzw. in der rassebedingten und individuellen Konstitution der eingesetzten Broilerküken Berücksichtigung finden.
Die eigenen Versuche zusammenfassend, war ein positiver Einfluß der antibiotischen Futtermittelzusatzstoffe sowie der Tylosintherapie auf die Mortalitätsrate deutlich zu erkennen. Es konnte eine klare Trennung zwischen den Gruppen mit und ohne Antibiotika getroffen werden. Während in den uninfizierten und unmedikamentierten Negativkontrollgruppen kein Tier an CPE verendete, lagen die höchsten Verluste aller drei Durchgänge in den infizierten, unmedikamentierten Gruppen. Zwischen den Futtermittelzusätzen ließen sich allerdings keine auswertbaren Unterschiede darstellen, da in diesen Einzelgruppen nie mehr als zwei Tiere pro Versuch durch Enterotoxämie verendeten.

Bezüglich der Senkung der NE-Verlustraten durch Leistungsförderer sowie Antikokzidia liegen vergleichbare Literaturquellen vor. So kam es in den Untersuchungen von GEORGE et al. (1982) zu einer wirkungsvollen Unterdrückung der Mortalität durch Virginiamycin. Einer 37%igen Mortalität in unbehandelten, artefiziell infizierten Versuchsgruppen standen folgende Todesraten bei Leistungsfördererapplikation gegenüber: 7,5 % bei 5ppm, 5 % bei 10 ppm, 2,5 % bei 15, 20 bzw. 40 ppm Wirkstoff in der Ration. Auch ELWINGER und TEGLÖF (1991) sowie DAS et al. (1997a) wiesen auf den Rückgang NE-bedingter Abgänge durch Virginiamycin hin. Bei WANG und DAVIDSON (1992) lag dieses Antibiotikum bei 11 ppm vor den Ionophoren, allerdings erkennbar hinter den Ergebnissen von Bacitracin und Avoparcin zurück. Von einer positiven Beeinflussung der Verlustzahlen durch Avoparcin und Avilamycin berichteten ferner ELWINGER et al. (1993, 1998). Hinsichtlich der Polyether gab es Differenzen. Während mehrere Untersucher in der Wirksamkeit dieser Stoffgruppe gegen Clostridien auch einen Grund für verminderte Abgänge sahen, wurde dies aus den Ergebnissen von WANG und DAVIDSON (1992) nicht ersichtlich. Hier, bei Belastung mit Kokzidien und Clostridien, kam es unter Zusatz von Monensin sowie Salinomycin mit 16,0 bzw. 17,4 % zu einer höheren Verlustrate, verglichen mit den 13,2 % der infizierten und unmedikamentierten Tiere.
Die Tylosintherapie bzw. -metaphylaxe konnte ebenfalls überzeugen. Zwar verendeten auch unter Tylosin noch CPE-bedingt Tiere, aber nie wurden die hohen Verluste der Tiere gänzlich ohne Antibiotika erreicht. Diese Ergebnisse finden sich im Einklang mit SMITH (1972), KÖHLER et al. (1974a) und VOGEL (1975), welche Tylosin zur Eindämmung der NE in betroffenen Beständen empfahlen. WIERUP (1998) bezeichnete Tylosin als Mittel der Wahl gegen *Cl. perfringens*.
Abschließend sei noch erwähnt, daß bei der Broilermast generell mit Verlusten von 5 bis 6 % gerechnet werden muß, welche sich, unabhängig von den einzelnen Zuchtlinien, auch durch verbesserten Hygienestatus in den Betrieben bzw. gesteigertes Wissen über vorbeugende Maßnahmen zur Gesunderhaltung der Bestände nicht vermindern ließen und eine Folge der einseitigen Selektion auf Wachstumsintensität darstellen dürften (HARTMANN, 1992). Neben den Erkrankungen durch *Cl. perfringens* traten z.B. bei ELWINGER et al. (1998) noch folgende Todesursachen auf: Dottersackinfektionen, Aszites, Skelettdeformationen, akutes Herz-Kreislauf-Versagen, Perikarditis. In den eigenen Untersuchungen führten insbesondere Perosis und Kropfdilatation zum Entfernen der betroffenen Tiere aus dem Bestand.

5.4. Zur Körpermasseentwicklung

Der wachstumsvermindernde Einfluß von *Cl. perfringens* im Darminhalt wurde beim Huhn schon zeitig erkannt. Bereits Mitte der 50er Jahre führten ELAM et al. (1953,1954), COATES et al. (1955) und LEV und FORBES (1959) ein verbessertes Gewicht von Küken nach Antibiotikagabe auf eine Verminderung der *Cl. perfringens*-Konzentration im Darm bzw. auf eine reduzierte Alphatoxinbildung (LEV et al., 1956) zurück. Weitere Bestätigung erfuhr dieser Sachverhalt durch SMITH (1959), COATES (1962), HENNESSEY und EDWARDS (1972), MENKE und KRAMPITZ (1973), STUTZ und LAWTON (1984a), GEORGE et al. (1982), VISSIENNON (1990), HOFSHAGEN und KALDHUSDAL (1992), KLING und QUARLES (1995) sowie ELWINGER et al. (1993, 1998). STUTZ et al. (1983a,b,c,d) konnten mittels Bacitracin, auch bei STUTZ und JUDITH (1976), Efrotomycin und Thiopeptin ileale Konzentrationen von *Cl. perfringens* verringern und somit eine vermehrte Lebendmassezunahme und bessere Futterverwertung erreichen; bei 11 ppm Efrotomycin z.B. um 23 respektive 13 %. KÖHLER et al. (1974a) verzeichneten Legedepressionen von 10 bis 20 %, Eierverlusten von 25 bis 30 Stück je Henne entsprechend.
Allerdings konnten HUHTANEN und PENSACK (1965), POWELL et al. (1974), JEFFRIES et al. (1977) sowie FULLER (1984) den direkten Zusammenhang zwischen *Cl. perfringens* und Wachstumsdepression nicht bestätigen. Hingegen erschien *Ent. faecalis* ebenfalls für Leistungsdepressionen verantwortlich zu sein. BOORMANN (1987) bescheinigte beiden Keimspezies negative Auswirkungen.

Da aber aus der Mehrzahl der Quellen eine Wachstumsverminderung durch *Cl. perfringens*, ob in subklinischen Erregerkonzentrationen oder bei manifesten Krankheitserscheinungen, ersichtlich wurde, lag eine entscheidende Fragestellung der vorliegenden Arbeit in der Bestimmung der kompensatorischen, den Defiziten entgegentretenden Leistungsfähigkeit der eingesetzten antibiotischen Futtermittelzusatzstoffe.
Am Einstallungstag wiesen die Lebendgewichte der Eintagsküken in allen Gruppen keine signifikanten Gewichtsunterschiede auf. Deren spätere Ausbildung verlief in den Einzelversuchen z.T. recht differenziert. Während im ersten Durchgang erst im letzten Drittel der Versuchszeit Signifikanzen zwischen den Gruppendurchschnittsgewichten nachweisbar wurden, geschah dies im Versuch 2 schon vor Infektionsbeginn. Infolge der längeren Zeitspanne bis zur Inokulation der Leber-Leber-Bouillon kristallisierte sich hier *a.i.* mit wachsendem Alter der Einfluß der Zusatzstoffe heraus. Erste Unterschiede waren am 13., weitere am 15. Lebenstag ersichtlich. Diese verstärkten sich mit auftretenden klinischen Erscheinungen durch die Erkrankung und verblaßten erst zum Versuchsende. Die im Versuch 3 schon kurz nach der Einstallung vorübergehend nachweisbaren Gewichtsdifferenzen waren aufgrund der Kürze der Zeit nicht dem Einfluß der Zusatzstoffe zuzuordnen und ließen sich nur mit individuellen Unterschieden der Einzeltiere der betroffenen Gruppen erklären.
Allgemein ist noch zu bemerken, daß unter der Infektion bzw. auch bis zum Krankheitsausbruch eine mögliche nutritive Wirkung der intraduodenal inokulierten Leber-Leber-Bouillon in Betracht gezogen werden mußte, welche ein z.T. leichtes Zusammenschmelzen der Gewichtsdifferenzen aller infizierter Gruppen bewirken kann, wie auch von VISSIENNON (1990) beschrieben.

5.4.1. Leistungsförderer

Die Körpermasseentwicklung unter den Leistungsförderergruppen über alle drei Versuche betrachtend, erreichte Avoparcin deutlich bessere Mastendgewichte als die mit Avilamycin oder Virginiamycin medikamentierten Tiere, welches zum auch Teil statistisch nachweisbar war. Allein Avoparcin konnte ein mit den Ergebnissen der Kombinations- bzw. Narasingruppen vergleichbar hohes Leistungsniveau erreichen. Der erfolgreiche Einsatz von Avoparcin gegen NE-bedingte Gewichtsverluste wurde auch von WANG und DAVIDSON (1992) beschrieben. Die hier erwähnte Kompensation wurde in den vorliegenden Ergebnissen sogar übertroffen, da die Endgewichte der Avoparcingruppen stets über denen der uninfizierten, unmedikamentierten Kontrolle lagen.
Die schon angeführte gute Empfindlichkeit von *Cl. perfringens* gegenüber Avilamycin, welche sich mit großer Wahrscheinlichkeit in der günstigen Befallsextensität und den verminderten klinischen Erscheinungen der hiermit medikamentierten Versuchsgruppen äußerte, konnte sich nicht in der Entwicklung der Lebendmassen niederschlagen. In der Summe der Ergebnisse konnte Virginiamycin zwar übertroffen werden, aber eine konstante Kompensation der Lebendmasseeinbußen wurde nicht immer beobachtet. Die von ELWINGER et al. (1993) geknüpfte enge Beziehung zwischen Wirksamkeit gegen *Cl. perfringens* und Leistungsförderung konnte somit nicht unbedingt erhärtet werden, wobei hier allerdings andere Versuchsbedingungen eine bestimmende Rolle gespielt haben dürften. Allgemein bezeichneten JAMROZ et al. (1995b) den wachstumsfördernden Einfluß von Avilamycin beim Huhn ohnehin als relativ gering, verglichen mit erzielbaren Resultaten aus der Schweinemast.
Die durchweg positiven, kompensatorischen Auswirkungen von Virginiamycin auf die Gewichtsentwicklung unter *Cl. perfringens*-Belastung, wie von GEORGE et al. (1982), SHANE et al. (1984b) und WANG und DAVIDSON (1992) beschrieben, konnten in den vorliegenden Versuchen ebenfalls nicht bestätigt werden. Unter allen eingesetzten Futtermittelzusatzstoffen zeigten sich bei Virginiamycin die schlechtesten Lebendmassezunahmen, welche teilweise sogar hinter denen der infizierten, nicht medikamentierten Gruppen zurücklagen. Eine mögliche Erklärung hierfür lieferten PROUDFOOT et al. (1990), welche, unabhängig von einer artefiziellen mikrobiellen Bela-

stungssituation, den positiven Effekt von Virginiamycin auf die Lebendmasse durch Einmischung ins Futter verneinten und ausschließlich via Tränkwasser Erfolge erzielten. Dieser eindeutige Zusammenhang von Darreichungsform und Wirkung wurde aber nur bei diesen Autoren deutlich herausgestellt.

5.4.2. Antikokzidia sowie deren Kombinationen mit Avilamycin

Auch innerhalb dieser Substanzgruppe zeigten sich relativ konstante Unterschiede in der Gewichtsentwicklung. Ein vergleichsweise begünstigender Einfluß auf die Lebendmassezunahmen war in den Gruppen mit den Kombinationen von Avilamycin und Narasin bzw. Monensin bemerkbar, welche über weite Strecken beste durchschnittliche Tageszunahmen erzielten, vergleichbar den Ergebnissen unter Verwendung von Avoparcin. Dies war in den ersten zwei Durchgängen besonders ersichtlich, durch viele signifikante Unterschiede zu leichteren Gruppen belegt. Während, mit wenigen Ausnahmen, die beiden Narasingruppen, Narasin als alleiniges Antikokzidium bzw. Narasin mit Tylosinverabreichung, entsprechend gute Körpermassezunahmen aufwiesen, konnte Monensin nicht überzeugen. Die hiermit medikamentierten Tiere erbrachten summa summarum die geringsten Gewichtsentwicklungen in allen drei Versuchen und unter allen Zusatzstoff-Gruppen.
Auch in anderen Untersuchungen wurde berichtet, daß Monensin, auch schon in praxisüblichen Dosierungen und unabhängig von einer Kokzidiose, Wachstumsdepressionen hervorrufen konnte (MORRISON et al., 1979; BARTOV und JENSEN, 1980; WAGNER et al., 1983; CHRISTMAS und HARMS, 1984; WELCH et al., 1986; BARTOV, 1987; HARMS et al., 1989; BARTOV, 1994). GARD et al. (1975), DAMRON et al. (1977), KESHAVARZ und MCDOUGALD (1982) und WAGNER et al. (1983) ermittelten eine signifikant negative Proportionalität zwischen der Monensindosis und der Gewichtsentwicklung, welche nach zwei bis drei Wochen festgestellt werden konnte. YAMANE et al. (1982) setzten die Grenze für Wachstumsdepressionen schon bei 125 ppm an, wohingegen PIETSCH und RÜFFLE (1986) ab 150 ppm von sicheren Unverträglichkeitsreaktionen sprachen. Als Hauptgrund hierfür galt das ausgesprochen anorexische Potential von Monensin. OYAWOYE und KRUEGER (1986, 1990) nutzten diese Eigenschaft beispielsweise zur chemischen Einflußnahme gegen übermäßige Futteraufnahme bei heranwachsenden Zuchttieren.
Allgemein spielte die Futterzusammensetzung bei der Ausprägung dieses Effektes eine entscheidende Rolle. Bei Zusatz von ungesättigten Fettsäuren bzw. erhöhtem Proteingehalt konnte die Toxizität von Monensin vermindert (PARSONS und BAKER, 1982; PARSONS et al., 1984; BARTOV, 1987; WELCH et al., 1986) und eine bessere Befiederung der Tiere (GARD et al., 1975) erreicht werden. Gegenteiliges galt allerdings bei Rationen mit tierischem Eiweiß, wobei die negative Wirkung dem verminderten Kalziumgehalt zugeschrieben wurde (BARTOV und JENSEN, 1980). Während es durch Monensin (100 ppm) zu einem Absinken der Fruchtbarkeit kam, reduzierte Narasin (70 ppm), neben der Brut- und Schlupffähigkeit befruchteter Eier, auch das Eigewicht (JONES et al., 1990a,b).
Beim Einsatz von Narasin wurden die monensintypischen Gewichtsreduktionen nicht ermittelt (BERG und HAMILL, 1978), welches durch die vorliegenden Ergebnissen bestätigt werden konnte. Laut IZQUIERDO et al. (1987) entfaltete Narasin sein leistungsförderndes Potential speziell unter Belastungssituationen, aber WALDENSTEDT und ELWINGER (1995) ermittelten auch in *Eimeria*-freier Umgebung Gewichtszuwächse gegenüber unmedikamentierten Hühnern.
Ohne besondere Belastung kam es bei ELWINGER et al., (1998) durch Monensin am 38. und 43. Lebenstag zu einer durchschnittlichen Steigerung der Körpermasse von 11,6 bzw. 8,4 % und einer verbesserten Futterverwertungsrate von 3,9 bzw. 3,2 %. Die mittels Narasin erreichten Werte lagen bei 11,3 bzw. 7,3 % und 2,2 bzw. 1,6 %. Hierin spiegelte sich, neben einem stetigen Abfallen der Leistungsparameter mit zunehmendem Alter, ein positiver Einfluß beider Ionophoren auf das Wachstum wider, wobei allerdings nie das wachstumsfördernde Potential der antibiotischen Leistungsförderer erreicht wurde. Selbige Autoren testeten unter Einbeziehung von Avi-

lamycin auch den Einfluß der simultanen Gabe von Leistungsförderern und Polyether-Ionophoren. Während hierbei keine Verbesserung der Mastleistung verzeichnet werden konnte, ware diese in den eigenen Untersuchungen meist sichtbar, wenn auch nicht statistisch abgesichert. Bei ELWINGER et al. (1993, 1998) traten durch die Kombinationen Avilamycin oder Avoparcin mit Maduramycin sowie Avoparcin und Monensin, verglichen mit der alleinigen Anwendung der Leistungsförderer, z.T. sogar negative Effekte bei der Futterverwertung und/oder Gewichtsentwicklung auf, so daß deren gemeinsamer Einsatz problematisch beurteilt wurde. FAIRLEY et al. (1985) bezeichneten wiederum Avoparcin und Monensin als zueinander kompatibel, wobei sich andere Polyether, Lasalocid und Salinomycin, nicht aber Narasin, besser auf die Lebendmasseentwicklung auswirkten. BARTOV (1994) ermittelte durch Avoparcin nur eine geringe Kompensation der durch Monensin hervorgerufenen Leistungsdepressionen.
Die Unterschiede zwischen den eigenen guten Ergebnissen und der Literatur könnten in der Tatsache begründet sein, daß es sich bei ELWINGER et al. (1998) eben nicht um eine artefizielle Infektion mit *Cl. perfringens*, sondern um vergleichende Betrachtungen unter paxisnahen Bedingungen handelte. In der vorliegenden Arbeit bestand hingegen die Möglichkeit, daß beide Komponenten, Avilamycin und Polyether, in der Summe ihrer Aktivitäten den anflutenden Clostridien mehr Widerstand entgegensetzten, welches, wie schon beschrieben, ein vermindertes klinisches Bild inklusive kürzerer Krankheitsdauer erzeugte, verbunden mit guten täglichen Lebendmassezunahmen.
Inwiefern sich das protektive Potential bei gleichzeitiger Kokzidien- und Clostridieninfektion auf eine Kompensation der hierdurch hervorgerufenen Leistungsverluste auswirken kann, wurde von WANG und DAVIDSON (1992) untersucht, welche der Gabe von *Cl. perfringens* Typ C eine milde Infektion mit *E. acervulina* voranstellten. Während die alleinige Verabreichung der Polyether Maduramycin, Monensin und Salinomycin in der NE-Ausbruchsphase keine Verbesserung der Lebendmasse ergab, verglichen mit der infizierten und unmedikamentierten Kontrolle, wurde durch den Zusatz der Leistungsförderer Avoparcin, Virginiamycin und Bacitracin das Niveau der uninfizierten, unmedikamentierten Versuchsgruppen erreicht. Anders ausgedrückt, wurde die Wirkung der Leistungsförderer durch die Polyether weder positiv noch negativ beeinflußt. Ferner kam es durch Zugabe von Avoparcin zu keiner Abschwächung der antikokzidiellen Wirksamkeit von Maduramicin (BERGER et al., 1988).

5.4.3. Versuchsgruppen ohne antibiotische Futtermittelzusatzstoffe und Einfluß der Tylosinbehandlung

Zwischen den beiden infizierten, nichtmedikamentierten Gruppen stellten sich teilweise große und auch statistisch nachweisbare Unterschiede heraus. Nur die Positivkontrollgruppen mit späterer Tylosintherapie zeigten die erwartet starken postinfektionellen Leistungsdepressionen, nur in einem Fall durch die spätere Antibiose abgemildert. Eine Erklärung für diese Differenzen konnte aus Sicht des Versuchsansatzes bzw. der Versuchsdurchführung nicht gefunden werden. Möglicherweise spielten nicht erkennbare, stallklimatische Einflüsse bzw. die räumliche Nähe zur nichtinfizierten Gruppe eine Rolle. Das verstärkte Ansteigen der Gruppendurchschnittsgewichte der infizierten und nicht medikamentierten Gruppen ohne Tylosintherapie am Ende der Versuche war möglicherweise auch auf das Verenden kranker, leichter Tiere zurückzuführen, wodurch die genesenden, stärkeren Tiere ein höheres Gewichtsniveau repräsentierten. Durch die verminderte Besatzdichte kam es außerdem zu einer wesentlich ungestörteren Futteraufnahme, dergleichen verminderte sich die Anzahl ausgeschiedener Keime. Der hohe Infektionsdruck bei hoher Besatzdichte wurde von BALAUCA et al. (1976) sowie KÖHLER et al. (1977) als krankheitsbegünstigend herausgestellt. In den genannten Faktoren lagen vermutlich auch die Gründe für den teilweisen Gewichtsvorsprung dieser Tiere zu einigen medikamentierten Gruppen, im Falle von Monensin z.T. sogar auf Signifikanzniveau. Aus diesen Ergebnissen heraus ließen sich die ermittelten Gewichtsdaten der infizierten und unmedikamentierten Gruppen nach dem Auf-

treten der Verluste und beginnender Verbesserung des Gesundheitsstatus der Tiere kaum noch vergleichend heranziehen.
Die Positivgruppen mit Tylosintherapie nach Verenden des ersten Tieres betrachtend, muß festgehalten werden, daß der therapeutische Einsatz von Tylosin, wie schon bei Morbidität und Mortalität beschrieben, auch hinsichtlich verbesserter Mastleistung ein positives Ergebnis erbrachte. Es scheint offensichtlich, daß für eine Beeinflussung der Lebendmasse mehr Zeit veranschlagt werden muß, als für Auswirkungen auf den unmittelbaren gesundheitlichen Status der Tiere. Diese längere Behandlungsdauer war nur in einem Falle gegeben. Aber gerade hierbei, nach postinfektionell stärksten Gewichtseinbußen in der Gruppe, zeigten sich die Auswirkungen von Tylosin, indem das vordem statistisch nachweisbare Mindergewicht fünf Tage nach Behandlungsbeginn nicht mehr existent war. Aufgrund des schnelleren Absenkens der Mortalität durch das Makrolid kam es auch nicht zu den beschriebenen „Vorteilen" einer verminderten Besatzdichte, so daß das kompensatorische Potential noch höher einzuschätzen war, als die reinen Gewichtszahlen darzulegen vermochten. Leider konnte eine spätere Gewichtsentwicklung unter Tylosin in den eigenen Versuche nicht mehr verfolgt werden. Für weiterführende Untersuchungen sollte eine Änderung des zeitlichen Rahmens bzw. der Einsatzkriterien bedacht werden.
Innerhalb der eigenen Versuche kam es nicht zu den von GEORGE et al. (1982) errechneten Gewichtsverlusten von 25 % bei infizierten und nicht medikamentierten Hühnern. Die durchschnittliche prozentuale Verlustspanne zwischen der leichtesten und den schwersten Gruppe betrug hier nur etwa 11 bis 14 %. Bei VISSIENNON (1990) lagen diese Werte, neben einer auffälligen Streuung der Individualgewichte, bei etwa 17 %, bei KÖHLER et al. (1977) sogar bei 52,6 % gegenüber den Kontrolltieren. Die bei PARISH (1961c) und MØRCH (1973) auftretenden Rückstände von 9,7 % bzw. 12,3 % schrieb VISSIENNON (1990) auf die Folgen von Apathie und Inappetenz zurück.
Die Lebendmasseentwicklung der nichtinfizierten und nicht medikamentierten Kontrollgruppen verliefen etwa auf dem durch Avilamycin bzw. Virginiamycin erreichten Niveau, welches, zumindest für letzteren Wirkstoff, den Untersuchungen von WANG und DAVIDSON (1992) entsprach. Temporäre Verbesserungen in der Gewichtsentwicklung der Negativkontrolltiere verschwanden beim Abklingen der Erkrankung in den anderern infizierten und medikamentierten Gruppen.

5.5. Zur Empfindlichkeitsprüfung

Vielfach wurden die am Tier gewonnenen positiven In-vivo-Ergebnisse antibiotischer Futtermittelzusatzstoffe durch In-vitro-Suszeptibilitätsstudien mit Leistungsförderern und Ionophoren gegen *Cl. perfringens* bestätigt, wie auch im Literaturteil zu den Einzelsubstanzen bzw. aus Anlage 3 ersichtlich.
Für Avilamycin ergaben sich bei 90 % der untersuchten *Cl. perfringens*-Isolate MIC-Werte (MIC_{90}) von 0,5 mg/l (DEVRIESE et al., 1993; WATKINS et al., 1996), wobei die besonders gute Wirksamkeit des Antibiotikums gegen Feldisolate aus Broilerfarmen betont wurde. Letztere Autoren schrieben bei MIC_{90}-Werten von 0,13 mg/l auch Avoparcin diese Eigenschaften zu, vordem herausgearbeitet von DUTTA et al. (1983), DUTTA und DEVRIESE (1984), KONDO (1988), KONDO und TATEYAMA (1990) sowie DEVRIESE et al. (1993). Für Virginiamycin wurden entsprechende Studien von SMITH (1972), JEFFRIES et al. (1977), DUTTA et al. (1983), DUTTA und DEVRIESE (1984), STUTZ und LAWTON (1984a), BENNO et al. (1988b) sowie KONDO (1988) durchgeführt, ebenfalls mit komparabel guten Resultaten. Allerdings konnten WATKINS et al. (1996) nur noch eine vergleichsweise nachlassende Wirksamkeit gegenüber den untersuchten Feldisolaten aus der Broilerhaltung feststellen. Die ferner von STUTZ und LAWTON (1984a), KONDO (1988) und WATKINS et al. (1996) ermittelten MIC-Werte für Tylosin, bei letzteren Autoren MIC_{90} 2 mg/l, bestätigten die Wirksamkeit auch dieser Substanz gegen *Cl. perfringens*.

Bei den Polyethern gestaltete sich die Situation etwas differenzierter. Während Salinomycin (BENNO et al., 1988b; DEVRIESE et al., 1993) und Narasin (KONDO, 1988; WATKINS et al., 1996) geringe, mit Avoparcin und Avilamycin vergleichbare, minimale inhibitorische Konzentrationen aufwiesen, galt dies für Monensin nur aus den Ergebnissen von WATKINS et al. (1996), wobei der MIC_{90}-Wert bei 1 mg/l lag. DUTTA und DEVRIESE (1984), KONDO (1988) sowie BENNO et al. (1988b) ermittelten drei- bis fünffach höhere Werte.
Es konnte also im Versuch von einer guten Wirksamkeit aller antibiotischen Substanzen gegenüber *Cl. perfringens* ausgegangen werden, insbesondere durch Avoparcin. Aber gerade dieser Aspekt wurde innerhalb der eigenen In-vitro-Empfindlichkeitstestung nicht bestätigt. Während Virginiamycin, Tylosin sowie beide Polyether eine sehr gute und Avilamycin eine gute Hemmung der Hämolyse und des Clostridienwachstums aufwiesen, war bei Avoparcin keine Wirkung feststellbar (Abb. 33). Dieses Phänomen stand im absoluten Widerspruch zu allen Literaturquellen und letztendlich auch zu einigen eigenen In-vivo-Versuchsergebnissen, z.B. der Gewichtsentwicklung. Minimale inhibitorische Konzentrationen wurden nicht bestimmt.
Bezugnehmend auf MIC-Werte und den letztendlichen Nutzen in der Hühnermast, stellten STUTZ und LAWTON (1984a) ohnehin fest, daß eher zwischen der Reduktion der Clostridienzahl im Ileum als zwischen der In-vitro-Aktivität ein Zusammenhang zur Gewichtszunahme besteht. MIC-Werte *in vitro* spiegeln also nicht unbedingt die In-vivo-Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen wieder, sondern sollten nur als Ausgangspunkt für deren Einsatz Verwendung finden. Selbstredend muß der Nutzen eines antimikrobiellen Futtermittelzusatzes bei MIC-Werten, welche die praxisüblichen, empfohlenen und zugelassenen Konzentration in den Futtermitteln deutlich übersteigen, kritisch hinterfragt werden (DEVRIESE et al. 1993; WATKINS et al., 1996). Während bei DEVRIESE et al. (1993) die MIC-Werte aller getesteten Substanzen unter den nutritiven Dosen lagen, wurden durch WATKINS et al. (1996) deutlich höhere minimale inhibitorische Konzentrationen bei 50 % der untersuchten Isolate (MIC_{50}) und MIC_{90}-Werte hinsichtlich Bacitracin und Lincomycin sowie ebenfalls angestiegene MIC_{90}-Werte bei Virginiamycin gefunden.
Über längere Sicht betrachtet, blieb die Wirkung antibiotischer Futtermittelzusätze und Tylosin gegenüber *Cl. perfringens* aber relativ konstant. So ermittelten DEVRIESE et al. (1993) innerhalb einer Dekade keine wesentlichen Unterschiede zu den von DUTTA und DEVRIESE (1980) ermittelten MIC-Werten von Isolaten identischer tierartlicher Herkunft.

5.6. Zur quantitativen *Clostridium perfringens*-Bestimmung

Wie schon im vorherigen Abschnitt erwähnt, wurde der In-vivo-Reduzierung der enteralen *Cl. perfringens*-Zahl durch die Futtermittelzusatzstoffe mehr Bedeutung beigemessen, als ihrem In-vitro-Hemmvermögen gegenüber dem Erreger. Die Ziele der quantitativen *Cl. perfringens*-Bestimmung aus Kotproben lebender Hühner bzw. aus dem Darminhalt von Ileum und Blinddärmen verendeter Tiere lagen in der Gewinnung von Erkenntnissen über den Einfluß der einzelnen Futtermittelzusatzstoffe auf die *Cl. perfringens*-Populationen und über einen eventuellen Zusammenhang zwischen deren numerischer Stärke und anderen Untersuchungsergebnissen.
So wiesen z.B. KALDHUSDAL et al. (1999) auf die Verwertbarkeit der enteralen bzw. fäkalen *Cl. perfringens*-Konzentration bei der Einschätzung eines NE-Risikos hin. Der Nutzen einer ausschließlichen Kotuntersuchung wurde allerdings durch STUTZ et al. (1983d) relativiert, welche, bedingt durch die hohe Variabilität der ermittelten Erregerzahlen, die mikrobiologischen Situationen vorderer Darmareale nicht notwendigerweise widergespiegelt sahen.

5.6.1. Erregerkonzentrationen und Populationsdynamik in den Gruppen

Rein numerisch betrachtet, konnte nur im dritten Versuch der eigenen Untersuchungen eine mathematisch nachweisbare, verminderte Clostridienzahl ermittelt werden. Den niedrigsten Wert erreichte hierbei die Negativkontrollgruppe, wobei aber auch, neben Avilamycin, die Positivkontrolle ohne Tylosintherapie diese günstige Signifikanz aufwies.

Bezüglich der zum Versuchsende anwachsenden Erregerzahlen in den unmedikamentierten und nicht infizierten Gruppen muß festgestellt werden, daß, obwohl bei der täglichen Arbeit mit den Tieren auf eine separate Futter- und Wasserversorgung und eine strikte Gruppentrennung geachtet wurde, hier mit hoher Wahrscheinlichkeit Kontaminationsmöglichkeiten gegeben waren, welche sich dann in einer Keimanreicherung im Kot der Negativkontrolle niederschlugen. Auch KALDHUSDAL et al. (1999) konnten solch eine Übertragung nicht vermeiden. Zusätzlich sollte aber bei Einstreuhaltung auf einen schon vor dem Zeitpunkt der artefiziellen Infektion vorhandenen und möglicherweise sehr hohen enteralen Gehalt an *Cl. perfringens* aus der Umgebung geachtet werden. Dessen biologische Effekte können mit denen der Versuchskultur interferieren und somit die Ergebnisse beeinflussen. Aus beiden genannten Gründen wären für weitere Untersuchungen Differenzierungen zwischen Wild- und Versuchsstämmen anzuraten.
Unter Avoparcineinfluß kam es in allen drei Durchgängen zur höchsten nachgewiesenen Clostridienkonzentration im Mischkot eines Probentags, wobei der absolute Höchstwert bei 1,22 x 10^8 KBE/ml Kot lag. Diese erhöhten Maximalwerte standen mit dem Suszeptibilitätstest im Einklang, verschwanden allerdings in den anderen statistischen Maßzahlen: Minimum, Median und Quartilen. Trotzdem kam es nicht zu der starken, avoparcinbedingten Einschränkung der Clostridienzahlen, wie z.B. von HOFSHAGEN und KALDHUSDAL (1992) sowie ELWINGER et al. (1993, 1998) beschrieben.
KÖHLER et al. (1974b) wiesen bei 98,6 % der an NE verendeten Hühner *Cl. perfringens* mit einer gemittelten Konzentration von 2 x 10^8 KBE/g Darminhalt nach, ähnlich auch LONG (1974). Die von ELWINGER et al. (1992b) ermittelte höchste zäkale Clostridienkonzentration lag bei 10^7 KBE/g Darminhalt. VISSIENNON (1990) hielt eben diese Erregerzahl für ausreichend, die Enterotoxämie auszulösen. 10^7 KBE/ml Kot konnten in der vorliegenden Arbeit nur von den Maximalwerten im dritten Versuch erreicht werden, die Medianwerte aller Gruppen lagen ausnahmslos darunter. Dies könnte erklären, wieso es zwar zum Ausbruch der Erkrankung, aber nicht zu einer derart hohen Letalität, wie von VISSIENNON (1990) beschrieben, kam. Diese hypothetische und verallgemeinernde Beziehung hielt allerdings einer weiteren Betrachtung der Einzelergebnisse, sowohl der Kotproben lebender als auch der Darminhalte verendeter Tiere, wenig stand.
Die Populationsdynamik betrachtend, wurde allgemein in den ersten Kotproben nach erfolgter Inokulation noch eine erhöhte Keimkonzentration gefunden, welche sich innerhalb der nachfolgenden Analysen verringerte. Für die Ansiedlung von im Darmlumen lebenden Mikroorganismen ist Peristaltik und Defäkation von entscheidender Bedeutung, welche nur bei einer Vermehrung größer oder gleich dem Abtransport erfolgreich ist. Im Durchschnitt setzt das Huhn sechsmal pro Tag Enddarmkot ab, den homogenen, schokoladenbraunen Blinddarmkot hingegen höchstens zweimal. Es wird hierbei auch immer nur einer der zwei Blinddärme entleert (BARNES, 1979; HILL, 1983; GÜRTLER, 1989). Somit kam es nach der Infektion zur Ausscheidung großer Erregerzahlen. Eine stabile Population entwickelte sich später, begünstigt sicher auch durch die permanente Wiederaufnahme infektiösen Materials aus der Einstreu und Verschmutzungen in Futter und Tränke. Dies bestätigend, ergaben sich in der Mehrzahl der Gruppen zu Versuchsende die höchsten Erregerkonzentrationen.
Eine weitere, ebenfalls entscheidende Rolle hierbei dürften die sich verbessernden anaeroben Bedingungen bei fortschreitendem Tieralter gespielt haben. Nach VISSIENNON (1990) können sich Clostridien aufgrund der ungünstigen Bedingungen im noch relativ kurzen Kükendarm der ersten Lebenstage nur schwer vermehren. Ein Indiz hierfür waren fehlende Erkrankungserscheinungen nach intraduodenaler Inokulation der Erreger am zweiten Lebenstag. Strikte Anaerobier finden erst bei Redoxpotentialwerten von minus 100 bis minus 300 mV ausreichende Vermehrungsmöglichkeiten, welches durch den Sauerstoffverbrauch fakultativer Anaerobier geschaffen wird (BARNES, 1986; SCHULZE, 1987). Somit etabliert sich z.B. die autochtone Mikroflora in den Blinddärmen beim Huhn erst nach etwa fünf Wochen. Die Zeitspanne der höchsten Empfindlichkeit der Küken gegenüber dem Erreger und der NE wurde von der zweiten bis fünften Lebenswoche angegeben (GARDINER, 1967; NAIRN und BAMFORD, 1967; BERNIER und FILION,

1971; MØRCH, 1973; BERNIER et al., 1974a; LONG, 1974; KÖHLER et al., 1974a; BALAUCA et al., 1976; VISSIENNON et al., 1994a). Auch ELWINGER et al. (1992b) ermittelten in den in den ersten vier Wochen geringe *Cl. perfringens*-Konzentrationen in den Blinddärmen der Hühner, welche dann in der fünften und sechsten. Lebenswoche anstiegen.
Auf die eigenen Versuche zurückkommend, ergaben sich noch zwei aus der relativen Inkontinuität der Populationskurven herausragende Besonderheiten. Virginiamycin hielt die Clostridienzahl im ersten Durchgang relativ konstant und konnte eine sprunghafte Erregervermehrung verhindern. Leider ging diese positive Auswirkung nachfolgend verloren. Ebenfalls waren in einigen Gruppen und über die Versuchsreihen unregelmäßig verteilt intermediäre Phasen verstärkter Erregervermehrung zu bemerken, an welche sich, nach temporären Abfallen, der letztendliche Anstieg der *Cl. perfringens*-Population zu den Höchstwerten kurz vor respektive zu Versuchsende anschloß.

5.6.2. Keimkonzentration in Beziehung zu Morbidität und Mortalität

Diese zwischenzeitliche Keimvermehrung schien, insbesondere im dritten Durchgang, auf den klinischen Verlauf Einfluß zu nehmen. Während es im ersten und zweiten Versuch schwer war, positive Zusammenhänge zu erkennen, standen hier oftmals hohe Keimzahlen und hohe Morbiditätsraten nebeneinander. Doch durch die erwähnten beträchtlichen Differenzen, die Gesamtdauer der Untersuchungen wertend, ließen sich keine allgemeingültigen Beziehungen herleiten. So verminderte sich z.B. in beiden Kombinationsgruppen des ersten Durchgangs die Symptomatik parallel zur Erregerzahl, wohingegen im nachfolgenden Durchgang das Gegenteil zu beobachten war. Insbesondere der Anstieg der Clostridienkonzentration zu Versuchsende verhielt sich konträr zur Rekonvaleszenz der Tiere. Diese Gesundung zum Zeitpunkt der oftmals stärksten Erregervermehrung sowie die Unmöglichkeit des Erkennens eines Schwellenwertes, bei welchem eine Erkrankung zu erwarten gewesen wäre, stellten die temporär zu ermittelnden Korrelationen stark in Frage. Allerdings konnte, jedoch mit einem verändertem Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}10$, eine negative Beziehung von Erregerzahl und *Sanitätsindex* im Versuch 2 aufgedeckt werden.
Die schon erwähnte zwischenzeitliche Keimvermehrung deutete, besonders im dritten Versuch, auch auf einen Zusammenhang zwischen Clostridien und Mortalität in den Gruppen hin. Zwar traten die meisten Verluste nicht zu den Zeitpunkten der Erregermaxima des Intermediäranstiegs auf, aber auch Zeitpunkte von einem bis drei Tage vor bzw. nach diesen Höchstwerten, individuelle Schwankungen bei der Entwicklung der Clostridienpopulation voraussetzend, wiesen durchaus auf eine Beziehung beider Untersuchungsparameter hin, verknüpft mit vermehrt gebildeten bakteriellen Toxinen. Daß diese Korrelation von logarithmischen Wachstum der Erreger und Toxinsynthese besteht, konnten MÖLLBY et al. (1976), PARK und MIKOLAJCIK (1979) sowie BABA et al. (1992) aufzeigen. KÖLBACH (1975) betonte die besondere Empfindlichkeit von Küken gegenüber dem Alphatoxin von *Cl. perfringens*. Die zeitliche Abfolge betrachtend, entdeckten AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT (1977c) 12 Stunden *p.i.* erste veränderte Erythrozyten, zurückzuführen auf zirkulierendes Alphatoxin. Auch die Verluste, insbesondere in den Positivgruppen des ersten und dritten Versuchs, welche innerhalb der wachsenden Populationskurve zum Versuchsende hin zu verzeichnen waren, sprechen für einen Toxinanstieg, ausgelöst durch sprunghafte Erregervermehrung. Leider stehen auch dieser Aussage fehlende Verluste bei *Cl. perfringens*-Maximalkonzentrationen anderer Gruppen gegenüber, hauptsächlich zu Versuchsende. Weitere Kontraargumente ergaben sich bei der Auswertung der quantitativen Keimbestimmung ilealen und zäkalen Darminhalts CPE-verendeter Hühner. Die hierbei gewonnenen numerischen Werte ließen in ihrer Höhe keine Korrelation auf die Todesursache zu, lagen oft sogar unter den Gruppendurchschnitten.
Die nachweisliche Korrelation von Erregerzahl mit Morbidität und Mortalität bei klassischer NE betreffend, wurden widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Während dies bei ELWINGER et al.

(1992b) nicht gelang, waren in den Untersuchungen von KALDHUSDAL et al. (1999) NE-Mortalität und intestinale Läsionen mit höheren Keimzahlen verbunden.

5.6.3. Quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung und Körpermasse

STUTZ und LAWTON (1984a) konnten eine statistisch relevante, negative Korrelation zwischen der Keimdichte von *Cl. perfringens* Typ A, modifiziert durch den Einsatz von Leistungsförderern, und dem Hühnerwachstum berechnen, welche sich als futterunabhängig herausstellte. Die medikamentierten Tiere erreichten etwa *Cl. perfringens*-Konzentrationen von 10^2 KBE/g Kot, ihre unbehandelten Gegenüber Werte von 10^9 KBE/g Kot. Diese Korrelation konnte aus der eigenen Arbeit in keinem Versuch und in keiner Gruppe abgeleitet werden.
Bei ELWINGER et al. (1998) ergaben sich zwischen Avilamycin, Avoparcin, Monensin, Narasin und Maduramycin keinerlei statistisch gesicherte Unterschiede der vorhandenen Reduzierung des zäkalen Gehaltes an *Cl. perfringens*. Auch die Kombination beider Wirkstoffgruppen erbrachte keine signifikant-zusätzliche Verminderung. Dies führte die Autoren zu dem Schluß, daß durch die vergleichbare antibakterielle Wirkung der Ionophoren eine analoge Leistungsförderung zu erreichen wäre.

5.6.4. Weitere Beziehungen zur Erregerkonzentration

In je einem Fall korrelierten der Trockensubstanzgehalt einer Avilamycin-, Avoparcin- sowie Narasingruppe mit den entsprechenden Keimkonzentrationen negativ, welches, den Trockensubstanzgehalt als indirekten Gradmesser für die Diarrhoe betrachtend, auf eine gewisse Verbesserung der klinischen Erscheinungen hindeutete. Allerdings waren diese Ergebnisse nicht wiederholbar und somit in ihrer Aussagekraft erheblich reduziert. Ebenso konnte diese Beziehung im dritten Versuch in der Positivkontrollgruppe mit Tylosin erkannt werden, welches die Zweckmäßigkeit dieser therapeutischen bzw. metaphylaktischen Maßnahme bekräftigte. Ebenso schränkte Tylosin den Erregeranstieg vor Versuchsende erkennbar ein.

5.6.5. Einflußfaktoren auf die quantitative *Clostridium perfringens*-Bestimmung

Leider ergaben sich aus allen ermittelten *Cl. perfringens*-Konzentrationen kaum statistisch gesicherte Ergebnisse. Möglicherweise waren individuelle Schwankungen in den Erregerkonzentrationen der ausgewählten Einzeltiere hierfür ausschlaggebend. Dies könnte bedeuten, daß eine Mischprobe aus 20 % einer Gruppe von 25 Einzelindividuen nicht ausreichte, diese Amplituden abzudämpfen, sowohl die Gesamtzahlen als auch die Dynamik der Erregerpopulation betreffend. Numerische Erhöhungen der Probenanzahl wären ein Weg zu mehr Sicherheit, waren aber, da mit enormen zeitlichen und materiellen Aufwand behaftet, im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchungen praktisch nicht durchführbar. Da aber andererseits dennoch einige relativ charakteristische Merkmale aus der quantitativen *Cl. perfringens*-Bestimmung hervorgingen, deren Interpretation jedoch einen dominierende Einflußnahme auf Masterfolg, klinisches Bild und Verlustrate vermissen ließ, muß nach anderen Ursachen gesucht werden. Neben möglichen stallklimatischen Differenzen im Bereich der einzelnen Gruppen, welches allerdings über die Aufzeichnungen der Thermohygrographen weitestgehend ausgeschlossen werden konnte, muß dem Einfluß von Menge und Aktivität des gebildeten Alphatoxins Bedeutung beigemessen werden.
Leider waren im Rahmen der eigenen Untersuchungen keine diesbezüglichen Alphatoxinbestimmungen aus dem Darminhalt möglich, worin eventuell ein weiterer, grundlegender Aspekt für die Schwierigkeiten beim Aufdecken von Korrelationen der Clostridienzahlen mit anderen Versuchsergebnissen lag. Genannte Analysen wären insofern von Bedeutung gewesen, da KÖHLER (1973), KÖHLER et al. (1974b) sowie HOFSHAGEN und STENWIG (1992) einen direkten Zusammenhang zwischen Menge bzw. Aktivität des gebildeten Toxins und NE erkannten. So lag die Lezithinaseaktivität von Feldisolaten aus NE-Ausbrüchen höher als bei Stämmen aus dem

Kot gesunder Tiere und Menschen (KONDO, 1988). Zwar verneinten MÖLLBY et al. (1976) eine enge Korrelation von α-Toxinbildungsvermögen von *Cl. perfringens* Typ A und Pathogenität, andererseits war es z.B. nicht möglich, mit gewaschenen vegetativen Zellen in Konzentrationen > 60 x 10^{10} Bakterien pro Tier charakteristische nekrotisierende Darmveränderungen zu initiieren (AL-SHEIKHLY und TRUSCOTT, 1977c). Anscheinend lag in der ausbleibenden initialen Toxinwirkung auch der wesentliche Grund für fehlende Morbidität und Mortalität in den Negativgruppen der eigenen Arbeit, welche ja zu Versuchsende ebenfalls erhebliche *Cl. perfringens*-Konzentrationen im Kot aufwiesen.
Unabhängig von pathologischen Prozessen ermittelten LEV et al. (1956) ein verbessertes Wachstum von Küken nach Antibiotikagabe, zurückzuführen auf eine Verminderung der Toxinproduktion bei *Cl. perfringens* infolge der Medikation. Ebenso beschrieben KÖHLER (1973) und STEVENS et al. (1987) dieses antibiotikabedingte Absinken von Alphatoxin. Generell wurde die verminderte Belastung der Tiere durch Einschränkung der bakteriellen Toxinsynthese im Darm als ein Hauptkriterium der Wirkungsweise antibiotischer Leistungsförderer angesehen (MENKE und KRAMPITZ, 1973; EYSSEN und DE SOMER, 1967; WALTON, 1983; GROPP, 1986; KIETZMANN, 1986; BOORMANN, 1987; GREIFE und BERSCHAUER, 1988; COULIER, 1991).
Oben aufgeführte Quellen legten nahe, daß neben der rein numerischen Anzahl von *Cl. perfringens* in Darminhalt zugleich das Vorhandensein und die Bildung bzw. Aktivität von Alphatoxin, möglicherweise ebenso anderer Minortoxine, von wesentlicher Bedeutung sowohl für das Auftreten von NE und CPE als auch für die Ausprägung von Leistungsdepressionen waren. Bei allen weiterführenden Untersuchungen zur Beeinflussung *Cl. perfringens*-assoziierter Schäden in der Hühnerhaltung, ob durch antibakterielle Substanzen oder andere Futtermittelinhalts- bzw. Zusatzstoffe, sollten Messungen zum α-Toxin mit in den Versuchsablauf integriert werden, da augenscheinlich nur über die Einheit von Erregerzahl und bakterieller Stoffwechsel- bzw. Toxinaktivität eine genauere Evaluierung des Einflusses der zu testenden Substanzen auf *Cl. perfringens* aufgezeigt werden kann.
Für die Auswertung der Versuchsergebnisse war auch die Möglichkeit der Alpha-Antitoxinbildung durch die Tiere in Betracht zu ziehen. Obwohl über diese Thematik bei der NE noch Forschungsbedarf besteht, verwies KÖHLER (1992) darauf, daß sich fünf Wochen nach einem enzootischen NE-Geschehen bei 93 % aller Tiere einer Herde natürliche Antitoxintiter nachweisen ließen. Ebenfalls war die neutralisierende Aktivität der Antikörper, verglichen mit gesunden Tieren, wesentlich erhöht. Weiterhin wurde beobachtet, daß die Erkrankung in einer Herde normalerweise nur einmal auftrat und demnach eine belastbare Immunität aufgebaut wurde. Leider fehlen aber weitere Angaben zu deren Entwicklungszeit, Dauer und Belastbarkeit.

5.7. Zu den pH-Werten

Die für das Huhn in der Literatur angegebenen pH-Werte schwanken zum Teil beträchtlich. Die stärkste Azidität findet sich im Drüsen- und/oder Muskelmagen, gefolgt von Kropf, Duodenum und Zäkum. Bis auf wenige Ausnahmen liegt der physiologische pH-Wert beim Huhn im sauren bzw. neutralen Bereich. Während Werte um 4,5 im Kropf eine gewisse Barriere für viele unangepaßte Erreger bilden, stellen Drüsen- und Muskelmagen, in letzterem pH-Werte um 3,5 (RUFF und REID, 1975), das größte Hindernis für mikrobielle Invasoren dar. Hierin lag auch nach VISSIENNON (1990) die Ursache für den Mißerfolg bei der versuchten Reproduktion von NE mittels intraingluvialer Infektion, wobei das Inokulat mit 10^8 bis 10^{10} KBE/ml eine hohe Konzentration vegetativer Zellen von *Cl. perfringens* Typ A enthielt.
Die pH-Werte sanken in den Untersuchungen von SMITH (1965b) an Küken in den ersten vierundzwanzig Lebenstagen stetig ab. Bei TIMMS (1968) ergaben sich im Dünndarm, das *Diverticulum vitelli* als Bezugspunkt nehmend, von der dritten Woche zum fünften Monat leicht ansteigende pH-Werte: anterior von 6,4 auf 6,6 und posterior von 7,1 auf 7,6. Im Zäkum verblieb der Wert bei 7,1 bis 6,9 im gesamten Untersuchungszeitraum, welches etwa den Ergebnissen von

SMITH (1965a) entsprach. Auch bei BARNES et al. (1972) stieg der Wert von 6,0 im Duodenum auf 7,0 im hinteren Dünndarm, bei RUFF und REID (1975) sogar bis auf ileale Spitzenwerte um 8,5 in der fünften Lebenswoche. Für pH-Werte der Fäzes hingegen konnten keine vergleichbaren Daten innerhalb der verfügbaren Literatur gefunden werden.
Die in den eigenen Untersuchungen gemessenen, teilweise sehr hohen Kot-pH-Werte waren vermutlich mehreren Ursachen zuzuschreiben. Einerseits verursacht der aerobe Verbleib der Fäzes ein Entweichen von CO_2 und den freiflüchtigen Fettsäuren, insbesondere Butyrat, welches den pH-Wert im Substrat erhöhen kann. Denkbar wäre auch, daß durch den Sauerstoffzutritt die Stoffwechselaktivität der Anaerobier und somit die Produktion freiflüchtiger Fettsäuren herabgesenkt wurde. Des weiteren blieb unklar, inwiefern hinzukommende renale Ausscheidungen über Stickstoffeintrag und Ammoniakbildung zur Erhöhung beitrugen. Leider standen bei der Auswertung der Daten keinerlei Vergleichswerte für den zeitlichen Einfluß von Sauerstoff auf den pH-Wert von Geflügelkot zur Verfügung. Für weitere Untersuchungen, bei welchen eine Messung des pH-Wertes nicht unmittelbar erfolgen kann, wäre ein sofortiger Vakuumverschluß eine Möglichkeit zur Verhinderung dieser Einflußgröße. Ein weiterer, wesentlicher Grund dürfte aber in der Beschaffenheit der Fäzes selbst zu suchen sein. Durch den eingedickten Kot sind die hierin befindlichen Protonen in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt, welches zur Folge haben kann, daß sie der Elektrode des Meßgerätes nicht mehr im ausreichenden Maße zugänglich sind. Zwar waren alle Proben, da gleich behandelt, mit dem selben Fehler behaftet, aber die genannten Einflüsse minderten die Aussagekraft der ermittelten pH-Werte.
Für eine Verschiebung des Darminhalts in den alkalischen Bereich sprachen allerdings die Aussagen von NAIRN und BAMFORD (1967) sowie KÖHLER (1973), welche hierin einen förderlichen Aspekt für die Vermehrung von *Cl. perfringens* sahen. Nach CATO et al. (1986) beeinflußte pH-Wert 8 das Wachstum von *Cl. perfringens* nicht negativ. Gleiches galt für die Toxinaktivität bei pH-Wert 9 (DUNCAN und STRONG, 1969).
Andererseits war für die eigenen Untersuchungen eher der Verlauf der pH-Werte in den Gruppen von Bedeutung. Die Stabilisierung der Darmflora wird im Rahmen einer Eubiose als ein Aspekt der Leistungssteigerung durch antibiotische Futtermittelzusatzstoffe betrachtet (GROPP, 1986; GROPP und SCHUHMACHER, 1994; WANNER, 1999). Diese Darmflora kann in Haupt-, Begleit- und Restflora unterteilt werden. Bei jeder Verschiebung dieses tierartlich unterschiedlichen Verhältnisses in Richtung Begleit- oder Nebenflora erhöht sich die Belastung des Wirtes (GROPP, 1986). Es kommt zur Dysbiose, welche in stärkerer Ausprägung mit Diarrhoe und verminderter Futteraufnahme einhergeht und leistungsmindernd wirkt (HENNIG et al., 1987). Ein gleichmäßiger Verlauf der pH-Werte in den einzelnen Gruppen sollte in der eigenen Arbeit Hinweise auf den Grad der florastabilisierenden Eigenschaften der Futtermittelzusatzstoffe liefern.
In allen drei Versuchen der vorliegenden Untersuchung zeigte sich aber nur eine geringgradige Variabilität dieses Merkmals. Es stand allerdings auch keine Quelle zur Verfügung, in welcher über die Eignung des Variationskoeffizienten als dimensionsloses Streuungsmaß zur mathematischen Beschreibung dieses Sachverhalts berichtet wurde. Beim Vergleich der Varianzen ergab sich ebenso, alle drei Versuche betrachtend, ein widersprüchliches Bild. Diese Tatsachen, einschließlich der oben genannten Fehlerquellen, ließen die pH-Wert-Bestimmungen im Kot zu keinem gesichert interpretierbaren Ergebnis kommen. Gleiches galt für die Daten aus Ileum und Blinddärmen der verendeten Hühner.

5.8. Zu den Trockensubstanzen

Für die praktische Anwendung der Trockensubstanz, deren Bestimmung für die Ermittlung der KBE in den Kotproben ohnehin erforderlich war, als Bewertungs- bzw. Differenzierungsmaß für den Grad der Diarrhoe, konnten ebenfalls keine vergleichbaren Literaturangaben gefunden werden. Die in den eigenen Untersuchungen ermittelten signifikant höheren Werte der Kombinationsgruppen und bei Avilamycin, allerdings nur im zweiten Versuch statistisch abgesichert, ent-

sprachen den guten Ergebnissen dieser Tiere aus Morbiditätsrate und Sanitätsindex. Dies legte nahe, daß Differenzen in den Trockensubstanzen durchaus als eine unterstützende Bewertungskomponente herangezogen werden können. Dies fand durch die schon beschriebene negative Korrelation der Trockensubstanz zur *Cl. perfringens*-Konzentration in drei Fällen indirekte Bestätigung. Mögliche Fehlerquellen bei der Trockensubstanzermittlung lagen in Gewinnung und Transport der Proben, insbesondere in der Entmischung von flüssigen und festen Bestandteilen. Laborseitig konnte diesem Vorgang durch erneutes Vermengen mittels sterilen Impfösen entgegengetreten werden.

5.9. Zum Einfluß des Inokulationsmodus

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Infektion der Tiere in drei verschiedenen Varianten, den Zeitpunkt der Erstinfektion sowie die Inokulationshäufigkeit betreffend (Abb. 1). Hieraus ergaben sich Konsequenzen. Einerseits konnten die Einzelergebnisse der drei verschiedenen Untersuchungsabschnitte nicht mehr direkt miteinander verglichen werden. Diese führte zu einer erschwerten, mit einem hohen rechnerischen Aufwand behafteten statistischen Auswertung. Andererseits ergaben sich aber so Möglichkeiten, die Auswirkungen verschieden hoher Infektionsdosen und differierender Zeitpunkte zu überprüfen, welches eventuelle Fehler beim Festhalten an einem Infektionsmodell vermeiden helfen sollte. Eine ein- oder zweimalige Wiederholung aller drei Durchgänge wäre der Aussagekraft der Ergebnisse zweifelsohne dienlich gewesen, war aus finanziellen und zeitlichen Möglichkeiten heraus aber nicht durchführbar. Zum Vergleich der einzelnen Inokulationsmodelle wurde die Gesamtheit der Versuchsergebnisse gegeneinander aufgerechnet, deren Einfluß auf die einzelnen Untersuchungskriterien aufzeigend.
Es konnte festgestellt werden, daß, mit Ausnahme der Negativkontrolle, die Tiere in den Gruppen des dritten Versuchs die höchsten Erregerzahlen aufwiesen, gleichfalls die schwächsten Werte beim Sanitätsindex und bei der Trockensubstanzbestimmung. Anders betrachtet, verschlechterten sich diese Untersuchungsergebnisse in der Abfolge der Durchgänge. Bei der Lebendmasse zeigte sich ein hierzu inverses Bild. Versuch 3 bestach durch die insgesamt höchsten Tageszunahmen. Hieraus ergab sich, auch unter Einbeziehung der oben diskutierten Fehler bei der Ermittlung bzw. dem Spielraum bei der Interpretation des Datenmaterials, eine nicht erklärbare Kontroverse. Umsomehr, da in allen Versuchen Tiere der gleichen Zuchtlinie Verwendung fanden und von relativer stallklimatischer Ausgewogenheit ausgegangen werden konnte. Allerdings sollte, bedingt durch generelle Schwierigkeiten bei der Wichtung der Beziehungen von Morbiditätsraten, *Cl. perfringens*-Konzentrationen und Trockensubstanzen zu den Tageszunahmen, keine Überinterpretation dieser Differenzen erfolgen.
Nachverfolgbare Zusammenhänge ergaben sich jedoch aus der alleinigen Betrachtung von Morbidität und Mortalität. Der zeitgleiche Beginn der Inokulation in den Versuchen 1 und 3 ließ einen Vergleich der Inkubationszeiten zu, deren größere Anzahl sich in einer Beschleunigung des Auftretens klinischer Symptome äußerte. Offensichtlich war auch eine Beziehung zur Mortalität. Im zweiten Versuch starben die meisten Tiere und nach der kürzesten Zeit. Da hierbei, verglichen mit dem dritten Durchgang, weniger infektiöses Material verabreicht wurde, konnte eine Relation zwischen Tieralter und CPE-Verlusten aufgezeigt werden, wobei ältere Tieren stärker und schneller reagierten, welches mit den schon diskutierten, besseren anaeroben Bedingungen im Zusammenhang stehen könnte. Da signifikante Mortalitäten ein Kriterium für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung und der protektiven Wirkung eingesetzter antibakterieller Mittel darstellen, konnte der Infektionsplan aus Versuch 1 für weitere ähnliche Untersuchungen nicht empfohlen werden.
Weiterhin traten noch zu diskutierende Differenzen in der Gewichtsentwicklung der einzelnen Versuche auf. Im ersten Durchgang kam es erst nach der Infektion und unter beginnender Erkrankung zu nachweisbaren Gewichtsunterschieden, welches den positiven Einfluß der Leistungsförderer auf die Lebendmasse der Tiere *a.i.* vermissen ließ. Neben der kurzen Zeit bis zum

Inokulationsbeginn könnten auch die stallhygienisch-mikrobiologischen Bedingungen hierfür eine Rolle gespielt haben. Da die positiven Aspekte von Leistungsförderern von der Haltungshygiene beeinflußt werden und insbesondere unter hygienisch mangelhaften Bedingungen zum tragen kommen bzw. diese teilweise auszugleichen vermögen (GREIFE und BERSCHAUER, 1988; RICHTER et al., 1996), kam dem neuen Stall, in welchem noch nie Tiere gehalten wurden, eine mögliche hygienische Bedeutung für Versuch 1 zu.
Im zweiten Durchgang zeigten sich dann *a.i.* signifikant schwerere Gruppendurchschnittsgewichte bei den beiden Kombinationsgruppen und den Tieren mit Avoparcin, Avilamycin und teilweise Narasin. Zwar kann nach einmaliger Feststellung dieses Sachverhaltes noch nicht von einer bewiesenen Tatsache gesprochen werden, aber die Tendenz der Leistungsförderung, wie für Avoparcin von ROTH-MAIER und KIRCHGEßNER (1976), SPOERL und KIRCHGEßNER (1978), LEESON et al. (1980), MØRCH (1982), PENSACK et al. (1982), DROUMEV (1983), FOSTER und STEVENSON (1983), FEIGHNER und DASHKEVICZ (1987), LUND (1987), BARTOV (1992b) und ELWINGER et al. (1998) bzw. für Avilamycin von ELWINGER et al. (1993, 1998) und SCAN (1995) beschrieben, war erkennbar.
Im dritten Versuch wiederum kam es unter der Infektion zu dem schon erwähnten Zusammenschmelzen der gewichtlichen Unterschiede zwischen den infizierten Tiergruppen, welches durchaus auf den nutritiven Einfluß der Leber-Leber-Bouillon (VISSIENNON, 1990) zurückzuführen sein könnte. In weiteren Untersuchungen mit *Cl. perfringens* sollte mit einer verminderten Anzahl an intraduodenalen Inokulationen oder einem anderen Medium gearbeitet werden.

5.10. Zur Beziehung von Leistungsförderern mit der Problematik der bakteriellen Antibiotikaresistenz

Zwei der eingesetzten antibiotischen Leistungsförderer, Avoparcin und Virginiamycin, wurden durch die Richtlinie 97/6/EG bzw. die Verordnung (EG) Nr. 2821/98 europaweit aus der Liste der Futtermittelzusatzstoffe gestrichen. Die hierfür verantwortliche Resistenzproblematik und ihre weitreichenden Folgen mußten somit auch im Rahmen dieser Arbeit diskutiert werden, da sie für die Perspektiven in der europäischen Tierproduktion, insbesondere auch der Geflügelhaltung, von erheblicher Bedeutung sind und auch die praktische Anwendbarkeit der eigenen Ergebnisse unmittelbar beeinflussen.

5.10.1. Antibiotikaresistenz allgemein

Generell ist bei jeglichem Einsatz antimikrobieller Substanzen mit einem Selektionsdruck auf die betroffenen Keimpopulationen zu rechnen, so daß auch bei sachgemäßer therapeutischer Anwendung immer mit einem gewissen Resistenzniveau zu rechnen ist (HELMUTH, 1999), welches sowohl apathogene als auch pathogene Keime betreffen kann (LEBEK, 1970).
In der Humanmedizin entwickelte sich hauptsächlich im klinischen Bereich eine milieuangepaßte Erregerflora, wobei hier Selektionsdruck und empfängliches Patientengut zusammentrafen. Infektionen im ambulanten Bereich sind hierin weniger involviert, können aber nicht vernachlässigt werden (WITTE und KLARE, 1999). Aber auch die Veterinärmedizin trug ihren Anteil zur heutigen Situation bei. Besondere Bedeutung erlangte hierbei die Massentierhaltung mit Leistungs- und Infektionsstreß sowie sich schnell ausbreitenden Infektketten, welchem durch Therapie, Pro- und Metaphylaxe entgegengetreten wird. Ein weiteres Anwendungsgebiet sind antibiotisch wirksame Leistungsförderer (PIDDOCK, 1996; RICHTER et al., 1996; HELMUTH und PROTZ, 1997; CASEWELL, 1999; WITTE und KLARE, 1999). Unzweifelhaft trug der Antibiotikaeinsatz am Tier zu einem Ansteigen des Resistenzgenpools bei (CASEWELL, 1999). Neben der globalen Verbreitung des Genmaterials liegt in dieser Progression das größte Risiko jeglicher Antibiotikaanwendung (HELMUTH und PROTZ, 1997).
Die Ökosysteme von Mensch und Tier sind nicht voneinander getrennt (LEVI, 1987; SCHLATTERER, 1995; SSC, 1999), so daß Keime bzw. deren genetisches Material innerhalb der Komparti-

mente wechseln können. Einerseits ist der permanente Kontakt des menschlichen mit dem animalen Intestinaltrakt via Nahrungskette von besonderer Bedeutung, andererseits spielen menschliche Exkremente, Abwässer sowie kontaminierte Futterpflanzen entscheidende Rollen (WITTE, 1997). FEUERPFEIL et al. (1999) berichteten generell von einem erheblichen Anstieg resistenter Bakterien in der Umwelt innerhalb der letzten zehn Jahre, hauptsächlich im Umfeld von Antibiotikaanwendern.
Die Gefährdung des Menschen durch die Nahrungskette bzw. durch direkten Tierkontakt kann durch drei wesentliche Mechanismen hervorgerufen werden (PIDDOCK, 1996; UNGEMACH, 1998). Der erste Weg ist die Selektion resistenter Zoonoseerreger im Tier und deren Übertragung auf den Menschen. Eine weitere Möglichkeit liefert der Transfer gentischen Materials von unempfindlich gewordenen, apathogenen Keimen auf Krankheitserreger im Intestinaltrakt des Menschen. Ebenso besteht dort auch die grundsätzliche Gelegenheit der unmittelbaren Selektion resistenter Bakterien, hervorgerufen durch ausreichend hohe Antibiotikarückstände in den tierischen Lebensmitteln.

5.10.2. Grundlagen und Mechanismen bakterieller Antibiotikaresistenzen

Nach der Definition von WITTE und KLARE (1999) ist ein bakterieller Infektionserreger als resistent gegen ein Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum anzusehen, wenn dessen Konzentration am Infektionsort nicht ausreicht, um die Keimvermehrung zu hemmen bzw. den Erreger abzutöten. Voraussetzungen für steigende Resistenzen sind das Vorhandensein diesbezüglicher Genkomplexe oder die Bereitschaft der Zelle, Fremdgene unter natürlichen Bedingungen aufzunehmen und auszuprägen. Weiterhin ist ein Selektionsdruck vonnöten, welcher die sensitiven Keime reduziert und den resistenten Erreger zu Populationsstärke anwachsen läßt, dessen Fortbestehen auch nach Wegfallen der Selektion ermöglichend (WIEDEMANN, 1998). Ob ein derart veränderter Keim eine stabile Population aufbauen kann, über eine Nischenbesetzung persistiert oder sich vermehrt, hängt von den vorherrschenden Wachstums- und Selektionsbedingungen ab (SCHLATTERER, 1995). Einmal etabliert, können Resistenzdeterminanten auch ohne Selektionsdruck weitergegeben werden (WITTE, 1997).
Generell muß zwischen intrinsischer oder akquirierter Resistenz unterschieden werden (MCMANUS, 1997; HELMUTH, 1998, 1999). Erstere ist stabil chromosomal verankert und betrifft jedes Mitglied der Spezies, durch ein Fehlen des Angriffsortes für das Antibiotikum gekennzeichnet. Bei der erworbenen Resistenz kommt es zu einer Veränderung innerhalb der DNA des Einzelbakteriums, welches zur Ausprägung des oder der neuen phänotypischen Merkmale führt. Möglichkeiten hierfür sind Mutationen innerhalb der eigenen DNA oder die Aufnahme von Fremd-DNA. Hierbei ist zu erwähnen, daß die zusätzliche DNA nicht erst seit der Anwendung der Antibiotika existiert, sondern auch von Bodenbakterien in einem langen evolutionärem Prozess hervorgebracht und in deren Stoffwechselprozesse eingebunden wurde. Die Variation bestehender DNA andererseits entwickelte sich mit dem Antibiotikaeinsatz in der Medizin über Veränderungen an Struktur- oder Regulatorgenen der normalen chromosomalen Erbmasse oder Mutationen schon existierender, plasmidgebundener Resistenzgene, den Resistenzphänotyp verändernd. Da die Entstehung solcher Gene nicht so häufig ist, sie aber weit verbreitet sind, spielen Übertragungsmechanismen eine entscheidende Rolle (KAYSER, 1993).
Bei der akquirierten Resistenz können neue Resistenzgene einerseits in die chromosomale DNA überführt und somit vererbbar werden. Andererseits erfolgt die Speicherung auch auf extrachromosomalen Plasmiden, welche eine Vielzahl von Genen zu verschiedensten Merkmalen beherbergen können. Die Plasmide müssen in konjugativ und nichtkonjugativ unterschieden werden. Die Resistenzverbreitung kann zwischen verschiedenen Bakterienspezies ablaufen, unterliegt aber gewissen natürlichen Einschränkungen. So können grampositive Bakterien Resistenzen zu gramnegativen Erregern übertragen, wohingegen der umgekehrte Weg ungewöhnlich erscheint (MCMANUS, 1997). Von besonderer Wichtigkeit ist, daß Resistenzen von apathogenen auf pa-

thogene Erreger übertragen werden können (OKOLO, 1986; LEVY, 1987; RICHTER et al., 1996; MCMANUS, 1997).
Es gibt hierbei verschiedene Transfermöglichkeiten (LEBEK, 1970; OKOLO, 1986; RICHTER et al., 1996; HELMUTH, 1998, 1999): Die Konjugation ist nach MCMANUS (1997) der Austausch von konjugativen Plasmiden, welche, so sie Resistenzgene enthalten, auch als R-Faktoren bezeichnet werden. Der Transfer selbst erfolgt bei gramnegativen Keimen via sogenannter *sex pili* bei direktem Zellkontakt. Aber auch bei grampositiven Bakterien besitzen Donor und Rezipient, wenn auch weniger frequent, am Ende der Konjugation eine Kopie des Plasmids. Diese Form des Transfers der R-Faktoren ist für die Ausbreitung von Resistenzen von entscheidender Bedeutung, da, je nach dem enthaltenen genetischen Material, auf diese Weise gleich Mehrfachresistenzen *en bloc* transferiert werden können (RICHTER et al., 1996). Eine zweite Möglichkeit zum Erwerb fremden genetischen Materials ist die Transduktion. Hierbei werden die DNA-Bestandteile via Bakteriophagen übertragen. Da Bakteriophagen jedoch ein relativ enges Wirtsspektrum besitzen, ist diese Form der Resistenzübertragung wohl eher begrenzt (MCMANUS, 1997). Bei der Transformation, der dritten Variante, nehmen Keime genetisches Material direkt aus der Umgebung auf, z.B. bei Zelllysis oder nach PIDDOCK (1996) über natürliche bzw. halbsynthetische Antibiotika, welche mit entsprechendem genetischen Material kontaminiert sind. Ein weiteres, bedeutendes Phänomen ist das Vorhandensein der springenden Gene, der Transposone. Gene, so sie von einer sogenannten Insertionssequenz umgeben sind, können zwischen verschiedenen DNA-Lokationen der Zelle wechseln, z.B. von der chromosomalen DNA bzw. von nichtkonjugativen Plasmiden auf R-Faktoren (MCMANUS, 1997).
Auch biochemisch gibt es verschiedene, den Bakterien zur Verfügung stehende Resistenzmechanismen (BAQUERO, 1997; HELMUTH, 1998, 1999; WITTE und KLARE, 1999), ausführlich in der Übersicht von MCMANUS (1997) beschrieben. Bei der Inaktivierung des Antibiotikums kommt es zu dessen enzymatischer Zerstörung, wobei meist eine vermehrte Produktion des beteiligten Enzyms vorliegt. Der verminderte Zugang des Antibiotikums zum Wirkungsort erfolgt entweder über verringerten Einstrom in die Zelle oder auch über aktive Effluxmechanismen. Bei der Alteration des Zielortes kann das Antibiotikum nicht mehr in ensprechender Art und Weise anbinden. Weiterhin können die Erreger metabolische Alternativen aufbauen, bei welchen über Synthese eines neuen, vom Antibiotika nicht beeinflußbaren Enzyms, metabolische Engpässe geschlossen werden, so z.B. gegenüber Sulfonamiden/Trimethoprim. Ein weiteres Phänomen ist die Antibiotikatoleranz. Hierbei kommt es zu einer großen Spannweite zwischen MIC-Wert und minimaler bakterizider Konzentration. Eine Erklärung wäre z.B. bei Streptokokken das Fehlen autolytischer Enzyme, wodurch es bei β-Lactamen zu Wachstumsstillstand, aber nicht zum Zelltod kommen kann.
Hinsichtlich der Leistungsförderer muß noch hinzugefügt werden, daß insbesondere durch die hierbei verwendeten subtherapeutischen Dosen und den langandauernden Kontakt der Keime zu diesen Stoffen die Möglichkeiten zur Resistenzbildung verstärkt werden (WALTON, 1983; MANIE et al. 1998). Nach LEVY (1987) wirkte sich der Leistungsförderereinsatz auch progressiv auf die Verbreitung multipler Resistenzen aus.

5.10.3. Keimspezies mit nachgewiesener Resistenzproblematik

Wie später in den Ausführungen zur Kreuzresistenzbildung durch Avoparcin noch erwähnt, sind multiple antibiotikaresistente Staphylokokken und Enterokokken Hauptproblemkeime der Humanmedizin (LEBEK, 1970; SCHLATTERER, 1995; RUBINSTEIN und BOMPART, 1997; MCMANUS, 1997; LECLERCQ und COURVALIN, 1998; CASEWELL, 1999; SSC, 1999; JONES et al., 1999). Auch bei Streptokokken, besonders *St. pneumoniae*, stellt sich die Resistenzlage ungünstig dar (SCHLATTERER, 1995; RUBINSTEIN und BOMPART, 1997; LECLERCQ und COURVALIN, 1998; CASEWELL, 1999). So sind z.B. vancomycinresistente *Ent. faecalis* an schwersten Endokarditiden, penicillinresistente *St. pneumoniae* an Pneumonie, Meningitis, Bakteriämie, Sinusitis und Otitis

media beteiligt (BAQUERO, 1997; JONES et al., 1999). Weiterhin führt die Resistenzlage bei folgenden Bakterien zu therapeutischen Problemen: Pseudomonaden, die dritthäufigste Ursache für fatale Sepsis, Salmonellen, Shigellen, *Vibrio cholerae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Clamydia trachomis*, *Mycobacterium tuberculosis* (SCHLATTERER, 1995) und auch multipel resistente Klebsiellen (CASEWELL, 1999).
Natürlich spielen resistente Erreger nicht nur beim Menschen, sondern auch in der Veterinärmedizin eine ernstzunehmende Rolle. Beispiele hierfür sind Enterokokken, *E. coli*, Enteritis-Salmonellen sowie weitere Enterobakterien, Pasteurellen und Campylobacter, welche wiederum auch Zoonoseerreger in ihren Reihen beherbergen (SCHLATTERER, 1995; HELMUTH, 1999; SSC, 1999).
Auf die Situation durch Leistungsförderer bezogen, unterteilten AARESTRUP et al. (1998) das untersuchte Erregermaterial in Indikatorkeime, Zoonoseerreger und Tierpathogene, wobei in allen drei Gruppen frequent Unempfindlichkeiten gegen Avilamycin, Avoparcin, Virginiamycin, Bacitracin, Flavomycin, Spiramycin, Tylosin, weniger gegen Ionophore, Carbadox und Olaquindox auftraten. Deren Ausprägung hing allerdings stark von Substanz und Erreger ab. Die Enterokokken schnitten mit dem schlechtesten Ergebnis ab. Vergleichend hierzu verhielt sich bei Zoonoseerreger und tierpathogenen Keimen die Resistenzlage deutlich günstiger.

5.10.3.1. Resistenzentwicklung bei Clostridien, speziell bei *Cl. perfringens*

Schon SMITH (1959) verzeichnete bei Schweinen einen Anstieg der Tetracyclinresistenzen, entscheidend hervorgerufen durch intensive Prophylaxe von Frühabsetzern. Während zu diesem Zeitpunkt *Cl. perfringnes*-Isolate aus Hühnerbeständen noch nicht in diesem Maße auffällig waren, stellte SMITH (1972) hier eine drastische Verschlechterung der Tetracyclinempfindlichkeit fest. Sowohl ROOD et al. (1985) als auch KAMIYA et al. (1987) beschrieben an der Verbreitung dieser Resistenz beteiligte R-Plasmide. Zuzüglich hierzu konnte innerhalb von *Cl. perfringens* Clindamycinresistenz übertragen werden (TALLY und MALAMY, 1987). Auch zeigten sich anfangs der 80er Jahre verstärkt erworbene Resistenzen gegenüber ß-Lactamantibiotika, insbesondere zu Benzylpenicillin (CATO et al., 1986). Makrolid- und penicillinresistente Clostridien verursachten dann verstärkt Probleme in der Humanmedizin (BAQUERO, 1997).
SEBALD (1994) befaßte sich mit der genetische Basis anaerober Unempfindlichkeitsreaktionen, wobei diese hier oftmals über konjugationsähnliche Prozesse transferiert wurden. *Cl. perfringens* betreffend, waren Resistenzen gegen Tetracycline sowohl chromosomal als auch an Plasmide gebunden. Letzteres traf z.B. für das, *tetP*-Gen zu, welches Homologie zu *tet*-Genen von *Cl. paraputrificum* und *Cl. sporogenes* aufwies. Teilweise wurden über diese Plasmide auch simultan Informationen für eine Chloramphenicol-Acetyltransferase übergeben. Einerseits ging diese Eigenschaft bei der *en bloc*-Übertragung zu sensitiven Stämmen oftmals verloren, andererseits aber bestand eine Homologie von *catP* von *Cl. perfringens* mit *catD* von *Cl. difficile*, einen konjugativen Transfer zwischen beiden Spezies aufzeigend. Plasmidgebundene Resistenzen zu Erythromycin, Clindamycin und anderen MLS_B-Antibiotika wurden durch *erm*-Gene übertragen. Bedeutsam erschien, daß auch Anaerobier in der Lage waren, über einen Gen-Pool genetisches Material mit Aerobiern auszutauschen.
Natürliche Resistenzen bestehen bei *Cl. perfringens* gegenüber Flourchinolonen (SCHLATTERER, 1995) und Aminoglykosiden, für welche die anaeroben Erreger keine Transportmechanismen ausbilden (TALLY und MALAMY, 1982).
Bei *Cl. perfringens* aus der Schweinehaltung wurden Mehrfachresistenzen zu Tetracyclinen, Makroliden und Lincosamiden als Auswirkungen des Einsatzes von Futtermittelzusatzstoffen gewertet (CATO et al., 1986). Dies galt auch für MLS_B-Resistenzmuster bei Hühner-Isolaten (DUTTA und DEVRIESE, 1981), obwohl die von DUTTA und DEVRIESE (1984) untersuchten Clostridien aus der Geflügelhaltung, verglichen mit Lactobacillen oder Enterokokken, zu merklich

weniger Unempfindlichkeiten gegenüber ausgewählten antimikrobiellen Leistungsförderern neigten.
Als ein weiteres Beispiel für die letztendlich abnehmende Wirksamkeit eines Futtermittelzusatzstoffes durch frequente Anwendung in der Hühnerhaltung und den hieraus entstehenden Selektionsdruck konnten die ansteigenden MIC-Werte von Bacitracin gegenüber *Cl. perfringens* (WATKINS et al., 1996) gedeutet werden. Allerdings waren hierbei starke regionale Unterschiede zu bemerken. Während die von DUTTA und DEVRIESE (1980) sowie DEVRIESE et al. (1993) untersuchten Isolate gut auf diesen Wirkstoff ansprachen, erreichten KONDO (1988) und BENNO et al. (1988b) hierzu konträre Ergebnisse (siehe auch Anlage 3).

5.10.3.2. Weitere nachgewiesene bakterielle Resistenzen beim Huhn

Bezogen auf die Situation beim Geflügel, beschrieben LEVY et al. (1976) und LEVY (1987) die Ausbreitung resistenter Organismen unter Hühnern und von Hühnern zum Menschen. Nach Verabreichung von Tetracyclinen an Hühner konnte ein Anstieg entsprechender Resistenzgene in aviären coliformen Erregern nachgewiesen werden, kurz danach auch bei Keimisolaten exponierter Arbeiter. Nach OJENIYI (1989a,b) zeigten *E. coli* aus dem Stuhl von Geflügelfarmern sowie aus Fäkalproben von Hühnern gemeinsame Resistenzmuster. Auch hier erfolgte eine direkte Erregerübertragung vom Huhn zum Menschen. Inwiefern aviäre *E. coli* Erkrankungen beim Menschen hervorrufen, war nicht klar, aber die Möglichkeit des Resistenztransfers zu lebensmittelvergiftenden Erregern, z.B. Salmonellen, mußte als potentielle Gefahr für den Menschen herausgestellt werden (OKOLO, 1986; DUPONT und STEELE, 1987).
Auch heute noch ist frisches Geflügelfleisch oftmals mit multipel resistenten Keimen kontaminiert (MANIE et al., 1998). Aus den Daten von TROLLDENIER (1998) ergaben sich z.B. für *E. coli*-Isolate vom Huhn hohe Resistenzlagen gegen Ampicillin (75 %), Tetracycline (ca. 60 %), reine Sulfonamide (65 %) und Gentamycin (47 %), obwohl für Geflügel gar kein gentamycinhaltiges Präparat zugelassen war. Auch die Enrofloxacin-Resistenz lag schon 1992 bei 12 bis 15 %. Laut SCHLATTERER (1995) nahmen Tetracyclinresistenzen bei Hühnern trotz Entzug der Verkehrsfähigkeit als Leistungsförderer durch den Einsatz als Fütterungsarzneimittel zu. Auch gegen die Mehrzahl der späteren antibiotischen Futtermittelzusätze konnten AARESTRUP et al. (1998) Resistenzen ermitteln. Leider konnten gerade Vertreter der Leistungsförderer mit Kreuzresistenzbildung zu rezenten oder zukünftig bedeutsamen humantherapeutischen Antibiotika in Verbindung gebracht werden, welche, wie z.B. Quinupristin/Dalphopristin oder Everniniomicin, neue Möglichkeiten zur Bekämpfung multiresistenter grampositiver Problemkeime aufzeigen (JONES et al., 1999); wie weiterführend in den folgenden Abschnitten besprochen.

5.10.4. Resistenzproblematik spezieller Leistungsförderer

5.10.4.1. Zu Avilamycin

Avilamycin gehört zu den schon länger bekannten antibiotischen Wirkstoffen, bei welchen auf Weiterentwicklung für die Humanmedizin verzichtet wurde (ZÄHNER und FIEDLER, 1995). Auf der Suche nach Alternativen wird nun auf solche Ressourcen zurückgegriffen. Mit Ziracin, einem Vertreter der Oligosaccharid-Klasse der Everninomicine, wurde ein neues Antibiotikum mit exzellenter Aktivität gegen Entero- und Staphylokken entwickelt, welches strukturell in Beziehung zu Avilamycin steht. Durch mögliche Kreuzresistenz könnten sich Erreger mit verminderter Suszeptibilität in der Tierhaltung vermehren. Es kann also noch vor Einführung dieser Substanz mit einem resistenten Enterokokkenreservoir gerechnet werden (VAN DEN BOGAARD und STOBBERINGH, 1996). Mit dieser Problematik beschäftigte sich auch das Standing Committee for Animal Nutrition (1999). Sowohl die Hersteller beider Antibiotika, Eli Lilly für Avilamycin bzw. Schering Plough für Everninomycin, Schweden als Nichtanwender von Avilamycin als

auch SCAN sind zu Aussagen zur Sicherheit aufgerufen. Die EU-Kommission strebe demnach eine erneute Verifizierung der Einhaltung der Authorisierungskriterien für Avilamycin an.
Fraglich bleibt, ob die unempfindlich gewordenen Keime ihr genetisches Material während der Darmpassage weitergeben bzw. direkt Infektionen erzeugen können. Der Mechanismus der Avilamycinresistenz ist noch nicht endgültig erforscht. Sollten aber, wie vermutet, transferable genetische Elemente involviert sein, könnte dies ernste Konsequenzen für die Dauer der Wirksamkeit von Ziracin haben (AARESTRUP, 1998; WEGENER et al., 1999).
Als mittlere MIC-Werte von Avilamycin wurden für grampositive Erreger ermittelt: Streptokokken, Staphylokokken und Clostridien zwischen 0,4 und 1,6 µg/ml, Lactobazillen ca. 3 µg/ml. *In vitro* konnten Resistenzen bei Staphylo- und Streptokokken sowie einigen *Bacteroides*-Spezies, nicht aber bei Clostridien, erzeugt werden. Lactobacillen erwiesen sich als teilweise resistent bzw. empfindlich. Gramnegative Keime besitzen gegenüber bei MIC > 100 µg/ml natürliche Resistenz. So führte der Einsatz von 10 ppm Avilamycin über acht Wochen beim Huhn nicht zur Entstehung resistenter coliformer Bakterien (SCAN, 1995).
Aus dänischen Daten ging hervor, daß alle Geflügel-Lactobazillen natürliche Resistenz besaßen. Alle Staphylokokken-Isolate waren empfindlich, hingegen 1 bis 2 % *Ent. faecalis* und *Ent. faecium* von Schweinen und 69 % *Ent. faecium* von Broilern resistent. Die Gründe hierfür lagen in den unterschiedlichen Quantitäten der Anwendung in der Mast. BUTAYE et al. (1999) spürten ebenfalls, wenn auch weniger frequent, *E. faecium*-Stämme mit deulich eingeschränkter Avilamycinempfindlichkeit auf.
Es konnten keine Zusammenhänge zwischen der Unempfindlichkeit gegen Avilamycin und Resistenzen zu anderen Leistungsförderern nachgewiesen werden (AARESTRUP et al., 1998), ebenfalls keine Kreuzresistenzen zu sieben klinisch genutzten Antibiotika (SCAN, 1995,1997).

5.10.4.2. Zu Avoparcin

5.10.4.2.1. Resistenzphänotypen

Die Glucopeptidresistenzen bei Enterokokken stellen sich in ihrem Erscheinungsbild nicht eindeutig dar und müssen unterschieden werden. Die bedeutendsten Auswirkungen vermittelt der *vanA*-Phänotyp, bei welchem sich *high-level* Resistenzen zu Vancomycin und Teicoplanin ausbilden. Die hochgradige Glycopeptidresistenz wird durch das Zusammenspiel mehrerer Vancomycin-Resistenz-Gene erreicht. Sie verläuft letztendlich über die Synthese modifizierter Peptidoglycan-Vorläufer, welche, einmal eingebaut, eine verminderte Affinität zu den Glycopeptiden aufweisen. Weiterhin wurden ein *vanB*-Phänotyp ermittelt, welcher sich in verminderter Suszeptibilität gegenüber Vancomycin, nicht aber Teicoplanin ausdrückte. Obwohl diese Gene chromosomal lokalisiert sind, wurde in den USA ein fast homologer und plasmidgebundener $vanB_2$-Phänotyp entdeckt. Die Resistenzphänotypen $vanC_1$ und $vanC_2$ beschreiben die natürlich vorkommenden Unempfindlichkeiten von *Ent. gallinarum* respektive *Ent. casseliflavus* (KING, 1996; STOSOR et al., 1996; MCMANUS, 1997; WITTE, 1997). Neuere Berichte beinhalten einen *vanD*-Phänotyp und auch Enterokokken, welche Glycopeptide essentiell benötigen. Dies deutet auf eine weitere Entwicklungen innerhalb dieser Thematik hin (WOODFORD, 1998). Ebenfalls ermittelten AARESTRUP et al. (1998) *Ent. faecium*-Isolate, welche allein gegen Avoparcin unempfindlich erschienen und keine der bekannten Resistenzdeterminanten enthielten. Die Herkunft all dieser Resistenzen hingegen bleibt unsicher. Es bestand nur eine geringe Homogenität zwischen den Resistenzgenen und der DNA intrinsisch resistenter, grampositiver Genera, so daß eine Übertragung hiervon unwahrscheinlich erschien. Gleiches galt für glycopeptidproduzierende Bodenbakterien, obwohl mit deren Genen evolutionär ein entfernter Zusammenhang bestehen könnte (WOODFORD, 1998).

5.10.4.2.2. Humanmedizinisch-klinische Bedeutung

Während die von DUTTA und DEVRIESE (1982b) untersuchten Enterokokkenstämme aus der Hühnerhaltung noch keine erworbenen Resistenzen gegen Avoparcin zeigten, wurden in Europa in den 80er Jahren erste nosokomiale Infektionen mit vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) nachgewiesen (KING, 1996; GUSTAFSON und BOWEN, 1997; WOODFORD, 1998).
Nach der Anwendung moderner Breitbandantibiotika in humanmedizinischen Kliniken ergaben sich für diese Keime oftmals Selektionsvorteile, begründet aus deren natürlichen Antibiotika-Resistenzen bzw. geringeren Empfindlichkeiten. Früher als ungefährlich betrachtet, stellen Enterokokken heute eine Hauptursache für Bakteriämie und Endokarditis dar (STOSOR et al., 1996; JONES et al., 1999). Zur Behandlung der zu > 70 % fatal endenden Bakteriämie (KING, 1996; JONES et al., 1999) verblieben nach dem Versagen aller gebräuchlichen Therapien nur noch Glycopeptide als letztmögliche Alternative (KLARE et al., 1995a). Hierzu resistente Enterokokken waren dann praktisch mit keinem verfügbaren Antibiotika angreifbar (BAGER et al., 1997; LECLERCQ und COURVALIN, 1998). In der Mehrzahl traten *vanA*-vermittelte Resistenzen bei *Ent. faecium* auf, weniger (STOSOR et al., 1996; BAGER et al., 1997; WITTE, 1997) oder nicht (AARESTRUP et al., 1998) bei *Ent. faecalis*, obwohl ein natürlicher Austausch genetischen Materials zwischen diesen Spezies erfolgt (WITTE, 1997). Entgegen der schlechteren Situation in den USA entwickelten in Mitteleuropa bis 1995 etwa 3,8 % der untersuchten *Ent. faecium*-Isolate Unempfindlichkeit gegen Vancomycin und Teicoplanin. Laut ROBREDO et al. (1999) stellt auch *E. hirae* aus der Hühnerhaltung eine bedeutsame Quelle übertragbaren *vanA*-Genmaterials dar.
Eine günstige Resistenzlage gegenüber Glycopeptiden war bei Staphylokokken festzustellen. Wie aber die angestiegene Zahl der Oxacillin (Methicillin)-Resistenzen bei *Staph. aureus* (MRSA) und bei koagulasenegativen Staphylokokken (KRESKEN et al., 1999) aufzeigt, kommt der Gefahr eines Überspringens der Glycopeptidresistenzen der VRE auf diese multiresistenten und virulenten Erreger eine herausragende Bedeutung zu (BAQUERO, 1997; BATES, 1997; CORMICAN et al., 1997; MCMANUS, 1997; MOELLERING, 1998). Zwar gelang ein diesbezüglicher Resistenzübergang von VRE auf MRSA bisher nur im Labor (NOBLE et al., 1992; WITTE und KLARE, 1999), aber die hohe Gleichheit der Aminoglycosidresistenz-Transposone von *Ent. faecalis* und *Staph. aureus* legte einen möglichen Austausch genetischen Materials unter diesen Bakterien nahe (WITTE, 1997). BAQUERO (1997) sowie MCMANUS (1997) schätzten die Situation und die klinische Relevanz um VRE und MRSA sehr ernst ein. Sollte sich bei den Staphylokokken und auch Pneumokokken zusätzlich eine *high-level* Vancomycinresistenz etablieren, könnte die Lage außer Kontrolle geraten. ZÄHNER und FIEDLER (1995) bezeichneten diese multiresistenten grampositiven Kokken als Horrorbakterien der nächsten Jahre. Erst einmal weit verbreitet, wären diese Keime dann maßgeblich am befürchteten Schreckensszenario der „postantibiotischen Ära“ beteiligt (COHEN, 1992), nach JONES et al. (1999) eine „drohende Apokalypse“.
Weiterhin wurde *vanA*-Genmaterial bei anderen klinisch relevanten Erregern (KLARE et al., 1999) bzw. dessen Übertragung von Enterokokken auf Listerien, auch direkt auf *Listeria monocytogenes*, nachgewiesen (BIAVASCO et al., 1996).

5.10.4.2.3. Die Entwicklung glycopeptidresistenter Enterokokken und Avoparcin

Grundsätzlich müssen zwei differierende Möglichkeiten der VRE-Entwicklung unterschieden werden. Die erste hiervon betraf die klinische Anwendung von Glycopeptiden in der Humanmedizin (NEU, 1992), insbesondere durch Überkonsum in den USA (WITTE und KLARE, 1999). Diese Keime blieben weitestgehend auf die Kliniken beschränkt (KING, 1996; WITTE, 1997) und zeigten außerdem charakteristische genetische Unterschiede zu den europäischen VRE (GOOSENS, 1998).
Im Gegensatz zu den USA wurden in Europa VRE auch in Stuhlproben nichthospitalisierter Personen, in Abwässern, tierischen Fäzes und Rohfleisch nachgewiesen, so daß man davon ausgehen mußte, daß sich ein *vanA*-Resistenz-Reservoier auch außerhalb der Kliniken entwickelt und

verbreitet hatte. Das Hauptaugenmerk fiel auf die Verwendung von Avoparcin als Leistungsförderer in der Schweine- und Geflügelhaltung, durch positive Erregernachweise in tierischen Produkten bzw. Abprodukten untermauert (BATES et al., 1993; KLARE et al., 1995a,b; KING, 1996; BATES, 1997; CORMICAN et al., 1997; WITTE, 1997; WOODFORD, 1998; IKE et al., 1999; KLARE et al., 1999; KRUSE et al., 1999; WEGENER et al., 1999). Es wurde die These aufgestellt, daß zwischen dem Glycopeptideinsatz an Tieren und auffälliger *vanA*-Resistenz bei *Ent. faecium* aus der Hühner- und Schweinehaltung ein Zusammenhang besteht (AARESTRUP et al., 1996; BAGER et al., 1997; CORMICAN et al., 1997; AARESTRUP et al., 1998). Zwar waren genetische Beweis hierfür schwer zu erbringen und besaßen eher Hinweischarakter, aber epidemiologische Studien legten eine positive Korrelation nahe (BATES, 1997). Diese Ergebnisse wurden indirekt dadurch bestätigt, daß ohne entsprechende Verabreichung von Avoparcin selbige Einschränkungen in der Glycopeptidempfindlichkeit festgestellt werden konnten (KLARE et al., 1995a,b; BAGER et al., 1997; WITTE 1997; STOBBERINGH, 1998; KRUSE et al., 1999).
Landwirtschaftliche Tierzuchtbetriebe stellen demnach einen bedeutenden *vanA*-Genpool dar bzw. besitzen ein erhebliches Potential zur Bildung von VRE. Diese können dann via Nahrungskette relativ einfach den Verbraucher erreichen (BATES et al., 1993, 1994; BATES, 1997; WITTE, 1997; WITTE und KLARE, 1999). Besonders anschaulich wurde eine mögliche Gefährdung durch den Nachweis von VRE im Geflügelfleisch einer Klinikküche (KLARE et al., 1995a). IKE et al. (1999) wiesen ferner auf die globale Verbreitung dieser Keime durch den internationalen Geflügelfleischhandel hin.
Nach WITTE (1997) war nicht bekannt, ob diese vancomycinresistenten Enterokokken den menschlichen Intestinaltrakt nur passagieren oder sich permanent etablieren. Laut BAGER et al. (1999) konnte ein animaler VRE-Stamm über drei Wochen nachgewiesen werden. Der enterale Transfer von Resistenzgenen wurde *in vivo* nicht bewiesen (WOODFORD, 1998). Allerdings isolierten SIMONSEN et al. (1998) bei Geflügelhaltern und deren Tieren VRE mit nicht zu unterscheidenden *vanA*-Elementen, eine mögliche Übertragung durch direkten Transfer der Enterokoken oder über die horizontale Ausbreitung der Resistenzgene zwischen den Bakterienstämmen aufzeigend. BATES et al. (1993, 1994) stellten via Genomtypisierung Gemeinsamkeiten bei humanen und animalen Isolaten fest. Auch die von DESCHEEMAEKER et al. (1999) ermittelten Ergebnisse legten einen Austausch genetischen Materials zwischen Tier und Mensch nahe.
DAS et al. (1997b) beschrieben eine andere Gefährdungsmöglichkeit für exponierte Menschen, einen Fall von direkter Wundinfektion durch VRE in der Nahrungsmittelindustrie.
Die Rolle von Avoparcin in der Landwirtschaft und die sich hieraus entwickelnde Problematik für die menschliche Gesundheit wurden kontrovers diskutiert. Es wurde betont, daß ein pauschales Verbot erst nach klarer Beweislage für eine Gefährdung ausgesprochen werden sollte. Problematisch sind hierbei die schon erwähnten Unsicherheiten bei der Aufdeckung von Übertragungsketten und die Möglichkeiten des Eintrags von Resistenzgenen humantherapeutischen Ursprungs in die Umwelt (LEVY, 1987; SCHLATTERER, 1995; FEUERPFEIL et al., 1999). So berichtete MUDD (1996) vom *vanA*-Nachweis bei Tieren, welche niemals Avoparcin erhielten, DEVRIESE et al. (1996) von VRE-positiven Hunden, Katzen und Pferden. Auch HAYES et al. (1996) verneinten den Einfluß von Avoparcin auf die kritische Situation in der Humanmedizin. Als ein Zeichen hierfür wurde die Tatsache gewertet, daß in den USA, wo der Leistungsförderer nie zum Einsatz kam, die VRE-Problematik zuerst auftrat. Nach jahrelangem Avoparcineinsatz in der Schweiz waren kaum VRE zu isolieren (ALTHAUS, 1999).
Andere Autoren beurteilten deren Ausbreitung in der Tierpopulation als durchaus beachtenswert (KLARE et al., 1995a), welches zu Verbotsforderungen für Avoparcin führte (DONNELLY et al., 1996; HOWARTH und POULTER, 1996). CORMICAN et al. (1997) stellte die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit des Produktionsvorteils duch Avoparcin bei gleichzeitig eskalierender Glycopeptidresistenz im grampositiven Erregerspektrum. Nach Dänemark im Mai 1995 reagierte auch Deutschland auf dieses Problem und erlies ab dem 19. Januar 1996 ein nationales Anwen-

dungsverbot für Avoparcin in Futtermitteln, welchem mit der Richtlinie 97/6/EG das europaweite Aus folgte.
Nach der Einschätzung von WOODFORD (1998) sowie CASEWELL (1999), welche die Epidemiologie erworbener Glycopeptidresistenz bei den Enterokokken als ein sehr komplexes Geschehen mit vielen beteiligten Faktoren einschätzten, und den anderen aufgeführten Fakten kann allerdings zusammengefaßt werden, daß die Eindämmung der Resistenzen mit einem einseitigen Verbot von Avoparcin in der Tierhaltung nicht zu verwirklichen ist (CASEWELL, 1999). Vielmehr muß im humanmedizinisch-klinischem Bereich dringlichst auf eine sparsame und klar definierte Anwendung dieser Stoffgruppe geachtet werden (NEU, 1992; KLARE et al., 1995a; DONNELLY et al., 1996; STOSOR et al., 1996; MCMANUS, 1997; ALTHAUS, 1999), da hier die Hauptursachen für die derzeitige Situation liegen (HOWARTH und POULTER, 1996). Erhärtet wurde diese Tatsache durch die Entwicklung von MRSA-Stämmen mit eingeschränkter Glycopeptidempfindlichkeit nach Vancomycintherapie (SIERADZKI et al. 1999), unabhängig vom Resistenzgenmaterial der Enterokokken (SMITH et al., 1999).
AARESTRUP et al. (1998) sowie WITTE und KLARE (1999) stellten aber auch einen Rückgang von VRE-Isolaten aus Geflügel und von gesunden menschlichen Probanten nach dem Verbot von Avoparcin fest, wie auch in der Pressemitteilung 5/98 des Robert Koch-Instituts vom 14.02.1998 verbreitet, welches den direkten Zusammenhang zwischen Leistungsförderern und Resistenzen beim Menschen belegen würde. Diese Beobachtungen dürfen aber nicht im Sinne einer bewiesenen Effektkette angesehen werden, da auch andere selektionsfördernde Faktoren zurückgegangen sein könnten (KLARE et al., 1999).
Letztendlich konnte aber nicht von einem Verschwinden der VRE nach dem Avoparcinverbot und dem damit verbundenen Selektionsdruck in der Tierhaltung gesprochen werden (BAGER et al., 1997, 1999; KRUSE et al., 1999). Dies mag sowohl in der hohen Widerstandskraft der Erreger gegenüber äußeren Einflüssen als auch in Haltungsunterschieden, z.B. kontinuierliche oder komplett wechselnde Belegung, liegen (BAGER et al., 1999). Eine bestimmende Rolle dürften aber ebenso der Einfluß anderer antimikrobieller Substanzen spielen (WITTE, 1997; WOODFORD, 1998), Leistungsförderer eingeschlossen. Während es durch Virginiamycin (WELTON et al., 1998) und Tylosin (ROBREDO et al., 1999) eher zu einer Selektion glycopeptidempfindlicher Enterokokken kam, erschien die Lage durch Avilamycin unklar bis VRE-förderlich (BAGER et al., 1997, 1999). Letztere Autoren führten aus, daß ein spezifischer Resistenzgenotyp durch das Absetzen der betreffenden antibiotischen Komponente zwar reduziert werden kann, dies aber nicht zwingend zur Eradikation führen muß, da die alleinige Quantität des eingesetzten Antibiotikums nicht den einzigen Faktor zur Verbreitung der Resistenzen darstellt.

5.10.4.3. Zu Tylosin und Virginiamycin S

Die Resistenzen gegenüber Makroliden und B-Streptograminen müssen zusammen betrachtet werden, da inklusive Lincosamiden eine gemeinsame MLS_B-Kreuzresistenzgruppe besteht. Es kann also beim Einsatz von Makroliden mit einer erhöhten Resistenzlage gegen Streptogramin B gerechnet werden (SCAN, 1998a). Makrolide werden in der Human- und Veterinärmedizin therapeutisch und wurden in Europa als Leistungsförderer verwendet. In Dänemark (AARESTRUP et al., 1998; SCAN, 1998a) kam es bei *Staph. hyicus*, *Serpulina hyodysenteriae* bzw. *Campylobacter coli* vom Schwein zu hohen Resistenzraten, weniger bei *Campylobacter jejuni* aus dem Darm und Staphylokokken aus Mastitiden beim Rind. Hohe Unempfindlichkeitsraten wurden bei Enterokokkenisolaten von Schweinen mit dem damaligen Leistungsförderer Tylosin beobachtet. Allerdings betrug der Anteil der Makrolide 85 % der dänischen Gesamtmenge eingesetzter Leistungsförderer, wodurch sich eine Relation zwischen Menge und Resistenzrate aufzeichnet. Weitere Belege für ein Ansteigen der Widerstandsfähigkeit porziner Enterokokken durch nutritive Dosierungen von Tylosin erbrachten CHRISTIE et al. (1983) sowie AARESTRUP und CARSTENSEN (1998), wobei sich der Effekt, zwar verzögert, auch bei Staphylokokken der äußeren Haut zeigte.

Mit erworbenen MLS_B-Gruppenresistenzen aviärer Enterokokken beim Huhn beschäftigten sich DUTTA und DEVRIESE (1982a,b, 1984). Hierbei traten bis zu 70%ige Resistenzraten auf, ebenfalls eine Folge des Leistungsfördereinsatzes.
Der Mechanismus der MLS_B-Resistenz wurde bei SCAN (1998a) zusammengefaßt. Das Enzym Erythromycin-Ribosom-Methylase (*erm*) bewirkt eine Alteration an der 50S-Untereinheit der Ribosomen, welches eine Zielveränderung für betreffende Antibiotika darstellt. Es wurden differierende *erm*-Gene bei verschiedenen Organismen beschrieben. Einmal ausgeprägt, werden gegenüber allen MLS_B-Antibiotika Resistenzen entwickelt, allerdings mit phänotypischen Unterschieden. Laut SCAN (1998b), den Einsatz von Virginiamycin als Leistungsförderer betreffend, wurde auch ein Lactonase codierendes *vgb*-Gen entdeckt, welches aber, verglichen mit den *erm*-Genen, weit weniger häufig auftrat. Weitere Ausführungen zum MLS_B-Resistenzphänotyp und Streptograminen finden sich bei VANNUFFEL und COCITO (1996) sowie COCITO et al. (1997).
Makrolid-Resistenzen sind hinsichtlich der Anwendung von z.B. Erythromycin in der Humanmedizin von Bedeutung. Auch die vermehrte Ausscheidung pathogener gramnegativer Erreger und das allergene Potential stellten weitere Bedenken gegen einen Einsatz in der Tierfütterung dar (SCAN, 1998a). Es wurde angeführt, daß mit ansteigendem Gehalt an genetischen Resistenzdeterminanten in animalen Enterokokken das Risiko für den Menschen anwächst, da diese Keime den Menschen relativ leicht erreichen und die Resistenzen auch auf andere Bakterienspezies übertragen können. Die hieran beteiligten Transposone sind im Intestinaltrakt bei Mensch und Tier weit verbreitet. Auch wurde bereits ein Kotransport von Erythromycinresistenz und *vanA*-Genmaterial von *Ent. faecalis* auf *Staph. aureus* nachgewiesen.
Allerdings kann die Verwendung als Fütterungszusatzstoff nicht alleinig für die teilweise schlechte Resistenzlage verantwortlich gemacht werden. So kam es in Finnland zu einem massiven humanmedizinischen Makrolideinsatz, nach dessen Einschränkung eine wesentliche Verbesserung der Gesamtsituation erreicht wurde. SCAN (1998a) bemängeln außerdem das Fehlen ausreichender epidemiologischer Daten, welche, ein signifikantes Gesundheitsrisiko für den Menschen aufzeigend, ein absolutes Verbot für Tylosin und Spiramycin in der Tierfütterung rechtfertigen würden. Trotz dieser Skepsis kam es im Dezember 1998 mit der Verordnung (EG) Nr. 2821/98 zum europaweiten Verbot des Einsatzes von Makroliden in nutritiven Dosierungen. Das Vorhandensein einer MLS_B-Resistenz hat bezüglich des alleinigen Streptogramineinsatzes nicht jene herausragende Bedeutung, da, bedingt durch den Synergie-Effekt beider Komponenten, niemals ein völliger Wirkungsverlust eintritt und die A-Streptogramine hiervon unbeeinträchtigt bleiben (BAQUERO, 1997; COCITO et al., 1997; SCAN, 1998b).

5.10.4.4. Zu Virginiamycin M

Wie schon erwähnt, kommt der Unempfindlichkeit gegen Virginiamycin M und den anderen A-Streptograminen die entscheidende Rolle bei der Ausprägung einer *high-level* Resistenz gegen Streptogramine zu (COCITO et al., 1997; SCAN, 1998b). Der Mechanismus der Resistenzausprägung äußert sich in der Bildung einer Acetyltransferase gegen diese Antibiotika, codiert von *vatA*- oder *vatB*-Genen in Staphylokokken bzw. *satA*-Gen bei *Ent. faecium*. Des weiteren konnte bei einigen Staphylokokken ein verstärkter Efflux nachgewiesen werden (SCAN, 1998b; BARRIERE et al., 1998). Isolate von *Ent. faecalis* besaßen im Gegensatz zu *Ent. faecium* natürliche Resistenz gegenüber A-Streptograminen (DUTTA und DEVRIESE, 1984; AARESTRUP et al., 1998; LECLERCQ und COURVALIN, 1998). WERNER und WITTE (1999) beschrieben mit *satG* ein weiteres Gen bei *E. faecium*, vermeintlich ebenfalls eine Acetyltransferase codierend. Die frequente Nachweisrate aus der Hühnerhaltung wurde mit dem dortigen Einsatz von Virginiamycin in Verbindung gesetzt und eine Übertragung via Nahrungskette als wahrscheinlich betrachtet.
Virginiamycin ist in der Lage, Kreuzresistenzen zu anderen, auch in der Humanmedizin eingesetzten, Streptograminen zu erzeugen. Durch den Leistungsförderer induzierten z.B. WELTON et al. (1998) eine Zunahme der Unempfindlichkeiten gegenüber Quinupristin/Dalfopristin bei Ente-

rokokken aus der Putenhaltung. Bezüglich *Ent. faecium* stieg die Rate sogar bis auf 100 % der Isolate älterer Tiere. HAMMERUM (1998) konnten das *satA*-Gen bei 25 % aller virginiamycinresistenten *Ent. faecium*-Isolate von Hühnern und Schweinen nachweisen, ebenso den Gentransfer dieses und anderer Resistenzgene zwischen *Ent. faecium*-Stämmen.
Neben den bereits Verwendung findenden Präparaten, z.B. Pristinamycin, gewannen die Streptogramine durch die Entwicklung halbsynthetischer, wasserlöslicher, injektabler Präparate wesentlich an Bedeutung (PECHÈRE, 1996). Insbesondere die Kombination Quinupristin und Dalfopristin wird als eine der bedeutsamsten Alternativen zu Vancomycin im Kampf gegen die sich drastisch verschlechternde Behandlungslage bei multiresistenten grampositiven Problemkeimen angesehen (BAQUERO, 1997; RUBINSTEIN und BOMPART, 1997; BARROW, 1998; LECLERCQ und COURVALIN, 1998). Die durch Leistungsförderer hervorgerufenen Möglichkeiten der Resistenzbildung und -übertragung, die Entstehung von Kreuzresistenzen zu gebräuchlichen oder zukünftigen Humantherapeutika, der Nachweis resistenter Keime in der menschlicher Nahrung und im Stuhl sowie das Auffinden von *satA*- und *vatB*-Genmaterial bei humanen *Ent. faecium*- und Staphylokokkeninfektionen veranlaßten Dänemark zu einem einseitigen Verbot von Virginiamycin in der Tierernährung.
In der hierzu von der wissenschaftlichen Kommission für Tierernährung verfaßten Stellungnahme (SCAN, 1998b) hieß es allerdings, daß keine neuen, substantiellen Beweise für den Transfer von Streptogramin- bzw. Vancomycinresistenzen zwischen Organismen tierischer Herkunft und Keimen des menschlichen Digestionstrakts geliefert wurden. Außerdem sei durch das Verbot von Avoparcin und eine generell günstige Resistenzlage gegenüber Vancomycin bei grampositiven Problemkeimen keine akute Gefahr für Dänemark gegeben.
Diese positiven Einschätzungen werden von mehreren Autoren nicht getragen. HELMUTH (1998) wiederholte auf dem 8. Herbstsymposium „Antibiotika und Resistenzproblematik“ von AfT und ATF die Forderung, daß, trotz nicht gesichert nachgewiesener Resistenzübertragungsketten, schon die Möglichkeit von Kreuzresistenzen den alleinigen Verzichtsgrund darstellen sollte. Auch AARESTRUP et al. (1998), LECLERCQ und COURVALIN (1998) sowie WELTON et al. (1998) betonten einen sorgsamen Einsatz von Streptograminen im Bereich der Tierhaltung, einer weiteren Ausbreitung der Resistenzdeterminanten entgegenwirkend. Virginiamycin wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 2821/98 europaweit von der Liste erlaubter antibiotischer Futtermittelzusätze gestrichen.

5.10.5. Zu Argumenten für den Einsatz antibiotischer Leistungsförderer

5.10.5.1. Der Anteil von Leistungsförderern an der Resistenzentstehung und deren klinische Auswirkungen in der Humanmedizin

Seit 1960 versuchen verschiedene Expertengremien, Korrelationen zwischen dem veterinärmedizinischen Einsatz antimikrobieller Stoffe und der Zunahme multipler Resistenzen in der Humanmedizin herzustellen, welches weder dem Netherthorpe Committee 1960, dem Swann Report 1962 noch verschiedene FDA Task Forces der Jahre 1970 bis 1997 eindeutig gelang (BERTSCHINGER, 1983; ALTHAUS, 1999). Dieses Fehlen unanfechtbarer Beweise für Kausalketten zu Erkrankungen des Menschen bzw. zur Situation der humanmedizinischen Resistenzproblematik durch nutritive Antibiotikadosen in der Tierhaltung ist ein Hauptargument der Kritiker der europäischen Beschneidung des Leistungsfördereinsatzes (SCAN, 1998a,b; SSC, 1999). Hierauf stützen sich auch Standpunkte und Pressemitteilungen der Hersteller, z.B. FEDESA (European Federation of Animal Health), welche die momentane europäische Verbotspolitik als verfrüht und unter dem Druck der Öffentlichkeit stehend bezeichneten, durchgeführt ohne entsprechende wissenschaftliche Klärung des Problems (FEDESA, 1998). ALTHAUS (1999) zitierte hierzu ZECKHAUSER und VISCUSI (1990), welche ausführten, daß Gesundheitsrisiken in der heutigen Gesellschaft z.T. völlig verzerrt wahrgenommen werden. So bekämpfen die westlichen Industriestaaten geringe Gesundheitsrisiken, welche allerdings hohe Medienpräsens aufweisen, mit-

tels großer Anstrengungen, während gravierende Risiken oftmals vom staatlichen Risikomanagement vernachlässigt werden. Toxikologische und mikrobiologische Risiken durch Leistungsförderer gehören zu den *very low probability risks*, mit Restrisiken im Probabilitätsbereich von ≤ 10^{-7}. Die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Schäden durch Überernährung, falsche bzw. unausgewogene Ernährung und Lebensmittelintoxikationen sind um Größenordnungen höher (ALTHAUS, 1999). Hingegen sollten die Vorteile solch nützlicher Substanzen nicht durch Hypothesen und Spekulationen aufgegeben werden. Verbote dürfen nur auf Fakten beruhen (HAYES et al., 1996). Ohne wissenschaftliche Begründung stellt das erteilte Verbot eine rein politische Maßnahme dar, schädigend, da verläßliche rechtliche Rahmenbedingungen auf der Grundlage gesicherter Forschungsergebnisse die Basis für Zukunftsinvestitionen der Industrie darstellen (BfT, 1998a; ALTHAUS, 1999; COOK, 1999).
Summa summarum scheint es zwar, daß antibiotische Leistungsförderer an der Bildung von humanmedizinisch bedeutsamen Resistenzen beteiligt sind. Eine exakte Quantifizierung ihres Anteils hieran ist hingegen nicht möglich (WITTE, 1997). Ebenfalls kann es kaum Zweifel geben, daß die Tierhaltung als Reservoir resistenter Keime fungiert. Aber zu welchen Prozentsätzen stammen diese Bakterien respektive deren genetisches Material aus therapeutischer bzw. nutritiver Antibiotikaanwendung (RICHTER et al., 1996)? Wie schon erwähnt, ist es durch die Komplexheit der Problematik mit einer Vielzahl von Einflußmöglichkeiten äußerst kompliziert, das Vorhandensein einer direkten Resistenzkette mit anschließender Infektionskrankheit zu verfolgen, wie dies wohl nur bei HOLMBERG et al. (1984b) gelang (SUN, 1984; KAYSER, 1993). Auch die genetischen Untersuchungen zur Identifizierung und Zurückverfolgung bestimmter Erreger wurde von CASEWELL (1999) als zu ungenau bezeichnet, deren Aussagekraft in Frage gestellt. Dieser Autor sprach von fehlenden Beweisen für die signifikante Beteiligung der animalen Keimflora an den humanmedizinischen Resistenzproblemen.
Weiterführend muß erneut die Rolle der Humanmedizin bei der Resistenzausbildung ausdrücklich erwähnt werden. Laut FEDESA (1999a) betrug der europäische Verbrauch an Antibiotika beim Tier 1997 insgesamt 3.494 Tonnen. Die Menge der Leistungsförderer, ohne Antikokzidia, belief sich auf 1.599 Tonnen. Demgegenüber lag das von der Humanmedizin eingesetzte Quantum bei 5.400 Tonnen. Somit wurden von der Humanmedizin 52 %, von der veterinärmedizinischen Therapie 33 % und durch nutritiven Einsatz 15 % aller verwendeten Antibiotika beansprucht. Somit kann festgestellt werden, daß in der Humanmedizin 1997 etwa sechsmal mehr antimikrobielle Therapeutika pro Kilogramm Körpergewicht eingesetzt wurden als auf veterinärmedizinischem Sektor (UNGEMACH, 1998). HELMUTH (1999) schätzte ein, daß die in den USA am Menschen verbrauchten antimikrobiellen Mittel, ca. 50 % der dortigen Gesamtmenge, zu 20 % in den Kliniken und zu 80 % ambulant eingesetzt wurden, geschätzt hiervon 20 bis 50 % davon überflüssig und nicht sachgemäß. So sahen auch BERTSCHINGER (1983), KAYSER (1993), RICHTER et al. (1996), GUSTAFSON und BOWEN (1997) sowie CASEWELL (1999) den weitverbreiteten, massiven und oft unkritischen Gebrauch aller Antibiotikaklassen in der Humanmedizin als den Hauptfaktor für das Entstehen resistenter Erreger und der damit verbundenen Problematik an. Unempfindliche Keime in der Humanmedizin, auch solche mit Vorkommen bei Mensch und Tier, sind somit zum überwiegenden Teil hausgemacht und stammen nicht aus dem Antibiotikaeinsatz der Veterinärmedizin, weder aus Therapie noch aus Tierernährung. ALTHAUS (1998) nannte noch weitere Faktoren außerhalb der Tierhaltung. Durch soziale Verwahrlosung und AIDS bilden sich Erregerreservoirs in den Großstädten. Ferner wird die globale Keimausbreitung durch den Massentourismus, insbesondere in Drittweltländer, gefördert.

5.10.5.2. Auswirkungen auf die Gesundheit von Tier und Konsument

Durch Leistungsförderer wird, speziell in der frühen Mastperiode, die Bestandsgesundheit verbessert (ALTHAUS, 1998). Weniger Durchfälle und verminderte Keimbelastungen des Schlachtkörpers tragen zu einer verbesserten Fleischhygiene bei. Somit gelangen vermehrt gesunde Tiere

in die Nahrungskette des Menschen, welches folglich auch den Gesundheitsstatus der Konsumenten beeinflußt (BOLDER et al., 1999; COOK, 1999; FEDESA, 1999a).
Ein weiteres Problem stellen antibiotische Rückstände dar. Diese waren durch Leistungsförderer, welche ohnehin kaum enteral resorbiert werden und ihren außerdem geringen Konzentrationen, im Fleisch und anderen tierischen Produkten nicht zu erwarten (COATES, 1962; MENKE und KRAMPITZ, 1973; DUPONT und STEELE, 1987; GUSTAFSON und BOWEN, 1997). Alleinige Gründe hierfür waren in unsachgemäßer Anwendung durch Überdosierung oder Futterverwechslung zu suchen (RICHTER et al., 1996). Mit einem Verzicht auf antibiotische Futtermittelzusatzstoffe könnte ein erhöhter Bedarf verschreibungspflichtiger Antibiotika zur Kontrolle bisher unterdrückter Erkrankungen einhergehen (ANONYM, 1996; GUSTAFSON und BOWEN, 1997; ALTHAUS, 1998; COOK, 1999; STEIN, 1999; TAYLOR, 1999; WANNER, 1999), verbunden mit einem erhöhten Rückstandsrisiko durch orale oder parenterale Gabe therapeutischer Dosen Dies steigert auch die Möglichkeit der Resistenzentwicklung im menschlichen Darm durch ausreichend hohe Wirkstoffmengen aus tierischen Produkten.
Hieran schließt sich ein anderer, bedenklicher Nebeneffekt eines Leistungsfördererverbots an: der mit Sicherheit aufkommende illegale Handel und Einsatz antibiotischer Präparate (ALTHAUS, 1998, 1999). Ob aus existenzieller Bedrängnis oder krimineller Energie, die bis dato korrekt gemischten und qualitativ standartisierten Futtermischungen werden dann in Heim- und Hofarbeit hergestellt, wobei weder unkontrollierbare Konzentrationen noch dubiose Inhaltstoffe der Verbrauchersicherheit dienlich sein dürften (BEST, 1997).

5.10.5.3. Ökonomische Auswirkungen

Am Einzeltier, insbesondere im Geflügelsektor, erscheinen die ökonomischen Vorteile von Leistungsförderern relativ gering. Dies ändert sich aber wesentlich bei der Betrachtung größerer Produktionseinheiten bzw. dem gesamten volkswirtschaftlichen Nutzen. So würden nach einer Studie von CRAENE und VIAENE (1992) beim Wegfallen der antimikrobiellen Leistungsförderer in Geflügel- und Schweinehaltung finanzielle Mehrbelastungen von 736 bzw. 701 Millionen ECU auf Tierproduzenten und Verbraucher zukommen. Noch wesentlich höhere Zahlen wurden in der FEDESA-Pressemitteilung „Antibiotics and Animals“ (1999a) erwähnt. So müßten allein die Verbraucher EU-weit jährlich ca. eine Milliarde (Mrd.) ECU mehr für Fleisch aufwenden, insgesamt 42 % der Mehrkosten tragend. Steigende Preise und sinkende Nachfrage wären zudem entscheidende Nachteile für die europäischen Produzenten auf dem Weltmarkt, welches sich wiederum in sinkenden Einkommen und dem Abbau von Arbeitsplätzen (BfT, 1998a) niederschlagen kann.
Die gesamte Broilerproduktion des Vereinigten Königreichs betrachtend, konnten durch den Einsatz antibakterieller Leistungsförderer pro Jahr 23.100 Tonnen Mehrgewicht erzielt bzw. 91.000 Tonnen Futter eingespart werden. Dies entspricht einer Leistungssteigerung bzw. einem Minderverbrauch an Futter von 35 g bzw. 138 g pro Tier. Die so gesparten Mittel beliefen sich auf 30 Millionen US$ (ANONYM, 1996). Im Falle eines Verbotes würden sich für die USA Verluste von 1,2 Mrd. bis 2,5 Mrd. US$ ergeben, die Kosten für vermehrte antibiotische Therapie vernachlässigend (GILL und BEST, 1998). Andererseits stehen einer in Leistungsförderer investierten Mark 10 DM bis 15 DM Gewinn gegenüber (BfT, 1997a).
Ein weiteres wesentliches Problem stellt die Einbindung in internationale Wirtschaftsverträge dar. Um die europäische Landwirtschaft global konkurrenzfähig zu erhalten, ist eine hohe Effektivität der Tierproduktion erforderlich. Nach den Grundsätzen der Weltwirtschaftsorganisation WTO, einen allgemein offenen Markt bzw. den Abbau von Zöllen und Exportsubventionen beinhaltend, würde mangelnde Konkurrenzfähigkeit zu massiven Importen aus anderen, billiger produzierenderen Ländern führen, deren Produzenten auch die Vorteile von Leistungsförderern nutzen (LOOKER, 1997; COOK, 1999). Beschränkungen des offenen Marktes zögen Handelsprobleme mit den USA und anderen GATT-Unterzeichnern nach sich (BEST, 1997; VIAENE, 1997).

Jene Billigimporte, von den Verkaufseinbußen der europäischen Produzenten abgesehen, sind aber zu einem großen Teil wiederum mit Leistungsförderern erzeugt. In den USA, wo längerfristig mit keinem Verbot antibiotischer Futtermittelzusatzstoffe gerechnet werden kann (GILL und BEST, 1998), hatten etwa 80 % der Hühnchen, 75 % der Schweine, 60 % der Mastrinder und 75 % der Milchkälber temporär oder permanent Kontakt zu solchen Substanzen (DUPONT und STEELE, 1987). Diese absehbare Entwicklung der Importe von „Leistungsfördererfleisch" läßt einen alleinigen europäischen Verzicht relativ nutzlos bis kontraproduktiv erscheinen. Aus Gründen der Billigimporte ist ein Verzicht auf Leistungsförderer als Maßnahme zum Abbau der Überproduktion ebenfalls verfehlt (GROPP, 1986).

5.10.5.4. Negative Auswirkungen des Verbots von Leistungsförderern in Schweden

Die praktischen Auswirkungen dieser Politik ließen sich am Beispiel von Schweden verfolgen, wo seit 1986 der Gebrauch antimikrobieller Stoffe am Tier ausschließlich von tierärztlicher Verschreibung abhängig gemacht wurde, das Ende des Einsatzes verschreibungsfreier, antimikrobieller Futtermittelzusatzstoffe darstellend. Gleichzeitig stieg aber der Bedarf an antibiotischen Therapeutika infolge ansteigender Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Durch enterotoxische *E. coli* und Schweinedysenterie entstanden 1987 z.B. direkte Verluste von 50.000 Tieren. Die Produktionskosten stiegen insgesamt im Schweinesektor um 8 bis 15 % (BEST, 1997).
Die statistischen Mengenangaben über den Verbrauch von Antibiotika sanken. Allerdings wurde hierbei nicht auf die z.T. erheblich niedrigeren Dosierungen neuerer Antibiotika eingegangen, den tatsächlichen Konsum verschleiernd (STEIN, 1999; WANNER, 1999). Ferner wurde zur Durchfallprophylaxe verstärkt auf problematische Stoffe zurückgegriffen, besonders das vergleichsweise toxische Olaquindox (KAMPHUES, 1998; WANNER, 1999). Auch der intensive Verbrauch an Zinkoxid stellte eine vermehrte Umweltbelastung dar (LOOKER, 1997; KAMPHUES, 1998; STEIN, 1999), ebenso durch Kupfer (WANNER, 1999). ALTHAUS (1999) sprach resümierend von Bedenken gegen den Einsatz alternativer Mittel in Schweden, rückstandstoxikologische und resistenzfördernde Gesichtspunkte betreffend.
Es konnte behauptet werden, daß der Verzicht auf antimikrobielle Leistungsvermittler zu einer verminderten Produktivität mit vermehrten Aufwendungen und Umweltbelastungen führte. Die Hoffnung der schwedischen Administration, durch dieses Verbot einen Vorteil für einheimische Produkte und deren Erzeuger zu erreichen, konnte als nicht erfüllt bezeichnet werden. Mit steigenden Importzahlen und fallenden Produktpreisen schien eher das Gegenteil eingetreten zu sein. Letztendlich verlor jeder schwedische Produzent pro Schwein 10 ECU (VIAENE, 1997).

5.10.5.5. Qualitätsbegriff und Nomenklatur

Im Rahmen weitverbreiteter Verbraucherunsicherheit ist der Qualitätsbegriff von entscheidender Bedeutung. Dieser umschreibt objektiv die Beschaffenheit einer Ware nach ihren Unterscheidungsmerkmalen gegenüber anderen Waren. So erleichtern Leistungsförderer die Produktion kostengünstiger Lebensmittel, d.h., sie sind in diesem Punkt qualitätsfördernd. Im Zusammenhang mit Lebensmitteln beinhaltet der Qualitätsbegriff seitens der Verbraucher aber auch weitgehend subjektive Kriterien: z.B. den gesundheitlichen Wert bzw. die gesundheitliche Unbedenklichkeit des Produkts (CLASSEN, 1986), wobei oftmals mehr oder weniger sachliche Beiträge der Massenmedien zur öffentlichen Meinungsfindung beitragen.
Leider war die Begriffswahl im Rahmen der Zusatzstoffe oftmals begünstigend für die Entwicklung eines Negativimages. GROPP und SCHUHMACHER (1994) sahen im dopingunverdächtigen Terminus „Leistungsvermittler" eine treffendere Bezeichnung für antimikrobielle Futtermittelzusatzstoffe. Hierbei würde dem Charakter der Leistungsvermittlung via Ausschöpfen der physiologischen Leistungsressourcen der Tiere Rechnung getragen. Auch ROSEN (1996) trat für eine Überarbeitung der Nomenklatur ein, da häufig eine gewisse Unreinheit und künstliche Nachbesserung des Basisfutters suggeriert wurde.

Von Mikroorganismen produzierte Antibiotika mit der Fähigkeit der antibiotischen Bekämpfung konkurrierender Erreger auf zellulärer Ebene bewirken in der Nettobilanz ihrer positiven Effekte eine Probiose für den entsprechenden Makroorganismus. Diese Tatsache muß mehr Beachtung finden. Alle wachstums- und leistungsfördernden Substanzen sollten unter der Bezeichnung *pro-nutrients* zusammengefaßt werden (ROSEN, 1996).

5.10.6. Zu Problemen aus dem Einsatz antibiotischer Leistungsförderer

Das der Einsatz subtherapeutischer Antibiotikagaben als Masthilfsmittel mit Risiken behaftet ist, wurde schon früh erkannt und führte vielfach (MENKE und KRAMPITZ, 1973; BERTSCHINGER, 1983; DROUMEV, 1983) zu Empfehlungen und Forderungen für deren Nutzung, wobei der Resistenzbildung stets eine große Bedeutung beigemessen wurde (COATES, 1962; LEBEK, 1970; OKOLO, 1986). WALTON (1985) faßte diese Anforderungen in der Beschreibung eines „idealen" Leistungsförderers zusammen. Neben einer deutlichen Leistungssteigerung sollten folgende Charakteristika nicht auftreten: Verwendung in Human- und Tiermedizin, Aufbau von Kreuzresistenzen, Beteiligung an übertragbaren Resistenzen, Beeinträchtigung einer ausgewogenen Darmflora, Förderung der Salmonellenausscheidung, Resorption aus dem Verdauungskanal, mutagene und kanzerogene Wirkungen, toxische Eigenschaften für Mensch und Tier. Weiterhin sollten sie keine Umweltbelastung darstellen und leicht biologisch abbaubar sein. Während Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität bis auf wenige Ausnahmen kaum eine entscheidende Rolle spielten (RICHTER et al., 1996; ALTHAUS, 1999), rückte die Resistenzproblematik immer stärker in den Mittelpunkt der Kritiken. Die erste nachverfolgbare Komplikation am Menschen mit Todesfolge wurde durch eine Salmonellose ausgelöst, hervorgerufen durch Therapieversagen nach dem Genuß kontaminiertem Rindfleischs (HOLMBERG et al., 1984b).
ROSEN (1995) sah eine Gefahr der Anwendung antibiotischer Leistungsvermittler in deren Preisverfall. Teurer werdendes Futter und billigere Zusatzstoffe verleiten zu einem quantitativ übersteigerten Einsatz. Ohnehin ist die maximale Leistungsförderung einer bestimmten Dosis zugeordnet, wobei durch Überschreitung kein Mehrerfolg bzw. sogar Leistungseinbußen zu erwarten sind, resultierend aus einer zu starken antibiotischen Beeinflussung der Darmflora (KIETZMANN, 1986). Andererseits wurden unter Institutsbedingungen schon etwa 80 % der Leistungsförderung mit Konzentrationen von 50 bis 70 % unterhalb der Optimaldosis erzielt (GROPP, 1986). Ebenfalls gab es Probleme bei der Evaluierung der Leistungsfähigkeit antibiotischer Futtermittelzusatzstoffe (ROSEN, 1995), dem entscheidenden Zulassungskriterium. BICKEL (1983) und GROPP (1986) betonten die Überlegenheit neu eingeführter Leistungsförderer gegenüber älteren, schon anhaltend eingesetzten Substanzen. Dieses Verblassen der Erfolgsquote konnte ebenfalls mit Resistenzentwicklung in Verbindung gebracht werden. Schon BIRD (1968) deutete dieses Phänomen als Zeichen für eine Zunahme unempfindlicher Keime.
Die Resistenzproblematik verschlimmerte sich mit der verstärkten Inzidenz von Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger. Allerdings wurden diese Probleme durch die Tatsache betont, daß die Bemühungen der Pharmakologen in den letzten Jahren verstärkt auf der Entwicklung antibiotischer Substanzen gegen Gramnegative lagen (BAQUERO, 1997). Generell sprach ALTHAUS (1998) von verminderten Investitionen in neuere antibiotische Wirkprinzipien. Die Kosten für Entwicklung und klinische Erprobung werden momentan auf durchschnittlich 350 Millionen US$, die Zeit bis zur Marktreife auf sechs bis sieben Jahre veranschlagt (SSC, 1999). Nach ZÄHNER und FIEDLER (1995) wurden aber keine wirklich neuen Antibiotika entwikkelt, z.B. sind 75 % aller verfügbaren Stoffe β-Lactame. Ein jetzt auftauchendes Problem liegt darin begründet, daß die Pharmaindustrie bei der Entwicklung „neuer" Antibiotika oftmals auf schon länger bekannte Wirkstoffgruppen zurückgreift, deren Weiterentwicklung und Einsatz in der Humanmedizin früher nicht lohnenswert erschien, welche aber aufgrund dessen in der Tiermedizin und auch als Leistungsförderer zur Anwendung kamen. Somit kann es vorkommen, daß hier bereits Resistenzen vorliegen, welche die Möglichkeiten der „neuen" Therapeutika ein-

schränken können (STOBBERINGH, 1998; WEGENER et al., 1999). Entscheidend für die Schwierigkeiten bei der Entwicklung wirklich neuer Wirkstoffe und -prinzipien ist aber auch die geringe Anzahl von Angriffszielen an und in der Bakterienzelle (VAN DEN BOGAARD und STOBBERINGH, 1996). Es muß also festgestellt werden, daß dem Management zur Verhinderung von Auftreten und Ausbreitung der Resistenzen größere Bedeutung beizumessen ist als der Entwicklung neuer Antibiotika (ZÄHNER und FIEDLER, 1995; VAN DEN BOGAARD und STOBBERINGH, 1996; SSC, 1999). Nach STOBBERINGH (1998) würde ein Verbot von Leistungsförderern einen bedeutenden Schritt zur Verminderung des globalen Resistenzproblems darstellen. Auch in der Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts 5/98 vom 14.02.1998 wurde ein generelles Verbot antibiotischer Mastbeschleuniger gefordert, da die hiermit verbundenen Risiken nicht mehr kalkuliert werden können. Das Scientific Steering Committee (SSC) der Europäischen Kommission führte hierzu aus, daß antibiotische Leistungsförderer bei Kreuzresistenzrisiko oder Einsatz als Therapeutikum aus dem Verkehr zu ziehen sind. Aber auch Substanzen ohne bekanntes Risiko sollten nach dem Anlaufen alternativer Maßnahmen vom Markt genommen werden (SSC, 1999), da jeglicher antibiotischer Wirkstoff aufgrund eines möglichen therapeutischen Nutzens zu wertvoll für einen Einsatz als „Werkzeug der Tierproduktion“ wäre (WEGENER et al., 1999).

5.10.6.1. Maßnahmen und Forderungen zur Eindämmung bakterieller Resistenzen

Zur Einschätzung dieser Gefährdung des Menschen durch antibiotische Leistungsförderer müssen grundsätzlich drei Fragen beantwortet werden (WITTE, 1997). Führt deren Einsatz wirklich zur Selektion von Resistenzen? Sind Kreuzresistenzen zu humanmedizinisch eingesetzten Therapeutika bei Mensch und Tier durch die gleichen Resistenzmechanismen determiniert? Werden die entsprechenden Resistenzdeterminanten über die Nahrungskette verbreitet und inwieweit treten sie in der Intestinalflora gesunder Menschen auf? Wie schon erwähnt, ist es momentan unmöglich, auf alle diese Fragen durchweg beweisbare Antworten zu finden. Trotzdem war der Erkenntnisprozeß soweit fortgeschritten, daß entsprechende Maßnahmen zur Eindämmung der Problematik ergriffen werden mußten, wie auch auf dem WHO-Meeting in Berlin, Oktober 1997, betont wurde (SSC, 1999).
Die Forderung nach einer klaren Bestimmung des weiteren Einsatzes von Antibiotika in der Tierhaltung belegen auch folgende Zahlen (HELMUTH, 1999). Etwa die Hälfte der in den USA eingesetzten Antibiotika ging in die Veterinärmedizin. Hiervon wurden nur ca. 20 % therapeutisch genutzt, wobei insbesondere in der Geflügelhaltung vorrangig Prävention und kaum anitibiotische Behandlung stattfindet (SHANE, 1999). Wenn man die Therapie als alleinige Indikation für eine Antibiotikaverabreichung betrachtet, unterlägen somit bis zu 80 % der Substanzen dubiosen Einsatzzwecken, wie auch von UNGEMACH (1998) am Beispiel der Einstallungsprophylaxe dargelegt. Ebenfalls bemerkte VAN DEN BOGAARD (1997) einen wesentlich größeren pro Kopf Verbrauch an aktiven antibiotischen Substanzen beim Nutzgeflügel. Diese Zahlen standen, unter Umständen regional bedingt, im Widerspruch zu den von FEDESA (1999a) erwähnten Daten.
In der vom SSC (1999) herausgegebenen Veröffentlichung findet sich ein ganzer Katalog von Schlußfolgerungen und Empfehlungen zum Umgang mit Antibiotika, ebenfalls antimikrobielle Leistungsförderer betreffend. So wird auf eine sinnvolle und optimierte Anwendung all dieser Substanzen und in allen Anwendungsbereichen gedrängt.
Neben einer Verbesserung von Verschreibungspraxis und Behandlungsregimen müssen insbesondere finanzielle Anreize zum unangemessenen Einsatz von Antibiotika minimiert werden. Größte Bedeutung erlangen auch Präventivmaßnahmen, neue Modalitäten in Vorbeugung und Behandlung von Infektionen. Diese sollten über geeignete Edukation aller beteiligten Berufsgruppen schneller in die Praxis übergehen. Für die Tierhaltung und Veterinärmedizin gilt z.B. das Ziel eines verminderten Bedarfs an Herdentherapie, erreichbar über bessere Haltungssysteme, Impfung sowie Kontrolle und Eradikation von Infektionskrankheiten. Antibiotika sind also nur als ein Teilaspekt der umfassenden Maßnahmemöglichkeiten für eine erfolgreiche Produktion zu betrachten und stellen nicht deren Hauptinstrument dar. Für eine genauere Feststellung der

tatsächlich eingesetzten Menge antibiotischer Substanzen sollte deren Verbrauch auch von Landwirten dokumentiert und für Kontrollen zugänglich gemacht werden (SSC, 1999).
Zur Verhinderung der Gefahr der weiteren Ausbreitung von Resistenzen sind in der Human- und Veterinärmedizin Monitoringsysteme einzuführen. Da im gesamten Ökosystem immer Nischen für das Überleben gegeben sind, kann sich die Erfassung nicht nur auf klinisch relevante Erregerklassen beschränken, sondern muß auf alle Gruppen, welche Resistenzen erwerben, tragen und verbreiten können, ausgedehnt werden (SCHLATTERER, 1995; AARESTRUP et al., 1998). Insbesondere ist es mittels molekular-epidemiologischer Untersuchungen erforderlich zu klären, inwiefern Resistenzgene aus der Tierhaltung an den Menschen herangetragen werden (DUPONT und STEELE, 1987). Aber auch die Methodik muß hierbei verbessert werden, da die Aussagen der bisher durchgeführten genetischen Tests zur Identifizierung und Zurückverfolgung nicht allen Zweifeln standhielten (CASEWELL, 1999). Da beim Fehlen selektierender Faktoren die suszeptible Mikroflora nach gewisser Zeit wieder die Oberhand gewinnen sollte, welches nach dem Absetzen bestimmter Antibiotika in der Praxis auch schon beschrieben wurde (TROLLDENIER et al., 1991; SCHLATTERER, 1995; AARESTRUP et al., 1998; WITTE und KLARE, 1999), müssen die Auswirkungen von Interventionen in die Praxis der bisherigen Antibiotikaanwendungen verfolgt und dokumentiert werden. Ein EU-weites Forum sollte alle gewonnenen Resultate beurteilen und Schlußfolgerungen ableiten. Auch wurde auf die Notwendigkeit globaler Zusammenarbeit hingewiesen (SSC, 1999).
Nationale, europäische und internationale Erfassungssysteme zur planmäßigen und miteinander koordinierten Überwachung resistenter Erreger sind im Aufbau bzw. haben ihre Arbeit aufgenommen (HELMUTH, 1999; SSC, 1999). So erfolgt seit 1992 in Deutschland jährlich eine computergestützte Erfassung der „Resistenz als Risiko einer Arzneimittelwirkung“ auf Grundlage der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (Bundesanzeiger Nr. 91 vom 16.05.1990) in Ergänzung des § 56 des Arzneimittelgesetzes durch das BGA bzw. BgVV, durchgeführt von 29 bis 32 veterinärmedizinisch-diagnostischen Instituten (TROLLDENIER, 1998). Nach GILL und BEST (1998) wird auch in den USA eine den Übergang resistenter Bakterien vom Tier zum Menschen quantifizierende Datenbank für mikrobielle Krankheiten und Resistenzen geschaffen; seit 1996 existiert ein nationales Resistenzmonitoring-System (SHANE, 1999).
Auch die Hersteller mußten angesichts des Negativimages der Antibiotikaanwendung bei Tieren reagieren und entwickelten Lösungsvorschläge, welche ebenfalls umsichtigen Einsatz, Resistenzmonitoring und Schulungsprogramme beinhalten. Weiterhin wurden für die Zukunft Risikoanalysen vorgeschlagen. Risikomanagement und Vorbeugemaßnahmen auf der Basis von Transparenz und offener Einbeziehung aller interessierten Parteien sollten helfen, das Sicherheitsgefühl für Verbraucher und Öffentlichkeit zu erhöhen (FEDESA, 1999b).
Die Maßnahmen und Forderungen zur Verminderung der Resistenzproblematik in der Tierhaltung zusammenfassend, kann abschließend noch auf die Empfehlungen des BgVV aus der Pressemitteilung 07/97 vom 14. April 1997 zum Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin und Tierernährung, zitiert nach HELMUTH (1999), hingewiesen werden, welche ausführt:

- strenge Anwendung der bestehenden Zulassungsrichtlinien für Futtermittelzusatzstoffe,
- Verschreibung und Anwendung antimikrobiell wirksamer Substanzen nur von Tierärzten,
- bessere Resistenz-Monitoringsysteme mit gezielter Information an Tierärzte,
- Aufnahme der Wachstumsförderer in das Resistenzmonitoring,
- Definition von Bewertungskriterien für akzeptable und inakzeptable Resistenzraten,
- Antibiotische Behandlung nur nach vorheriger exakter Diagnostik und Sensitivitätsprüfung des Erregers,
- Beschränkung der Anwendung sowie der Anwendungsdauer von Antibiotika auf das notwendige Minimum,
- Einsatz neuerer Antibiotika nur bei überzeugendem Nachweis eines therapeutischen Vorteils oder in schweren Notfällen,

- Diversifikation und Rotation bei der Anwendung von Antibiotika im Hinblick auf die Resistenzlage im Sinne einer „kalkulierten Chemotherapie“,
- prophylaktische Verabreichung von Antibiotika nur bei strenger Indikation und nicht als Ersatz für erforderliche Hygienemaßnahmen,
- generelle Zurückhaltung bei der Verschreibung antimikrobieller Substanzen für Massenbehandlungen,
- Optimierung der Haltungs- und Hygieneverhältnisse in der Tierhaltung,
- verstärkte Aufklärung der Tierhalter über die Leistungsfähigkeit von Impfstoffen und Immunprophylaxeprogrammen und
- Aufklärung der Tierhalter über die Risiken des Einsatzes von Antibiotika.

Wichtig ist hierzu noch, daß das BgVV die momentane Gesetzeslage zur Regelung und Zulassung des Gebrauchs antimikrobieller Substanzen als ausreichend betrachtet, unabhängig von einer therapeutischen oder wachstumsfördernden Anwendung, solange geltende Regelungen befolgt und durch entsprechende Überwachungsmaßnahmen kontrolliert werden (HELMUTH, 1999).

5.11. Zu Alternativen zum antibiotischen Leistungsfördereinsatz

Mit Aussicht auf eine starke Einschränkung bzw. ein gänzliches Verbot nutritiver antibiotischer Futtermittelzusatzstoffe müssen Alternativen gesucht bzw. in die Praxis überführt werden, welche eine Kompensation der tiergesundheitlichen und ökonomischen Nachteile einer solchen Restriktion ermöglichen. Dies kann sowohl durch generelle Verbesserungen in der Tierhaltung als auch durch neue bzw. weiterentwickelte Futtermittelzusatzstoff-Gruppen geschehen. So sind z.B. Nutrizeutika eine Produktgruppe von Nahrungsergänzern, welche durch Anbieten notwendiger Mikronährstoffe die speziellen Funktionen und biochemischen Reaktionen der betreffenden Organsysteme gezielt unterstützen und funktionell optimieren (ANONYM, 1998).

5.11.1. Modernisierte und optimierte Tierhaltung

Die Stärke der zu erwartenden Effekte durch Leistungsförderer stieg besonders unter mangelhaften Haltungs- und Fütterungsbedingungen, wie am Beispiel Virginiamycin von HARMS et al. (1986), ABDEL-HAKIM et al. (1989) sowie BELAY und TEETER (1995, 1996) beschrieben. Es muß aber unbedingt und ausdrücklich erwähnt werden, daß es sich bei Leistungsförderern um keine hochwirksamen Antistreß-Faktoren und keine Ausgleichsinstrumente für Fehler innerhalb der Mastbetriebe handelt (BICKEL, 1983; GREIFE und BERSCHAUER, 1988; GROPP; 1986; GROPP und SCHUHMACHER, 1994; RICHTER et al., 1996; BfT, 1998b).
Die Höhe der ergotropen Wirkung auf das Tier ist also von dessen Algemeinzustand abhängig. Bei optimalem Futter und adäquater Fütterung, Haltung und Betreuung verflacht der leistungssteigernde Effekt (WANNER, 1999). Schon STUTZ et al. (1983d) beschrieben in den Untersuchungen über Leistungsdepressionen und *Cl. perfringens* die praktische Unwirksamkeit von Bacitracin in sauberen Stallungen. Hieraus ergab sich die bedeutsame Erkenntnis, daß mögliche Einbußen ohne Leistungsförderer oder nach Umstellung auf nichtantibiotische Futtermittelzusatzstoffe nur durch eine Verbesserung bzw. Optimierung von Haltung und Management ausgeglichen werden können (SCHLATTERER, 1995; RICHTER et al., 1996; WIERUP, 1998; SSC, 1999).
WIERUP (1998) und SSC (1999) stellten sich gegen die Gefahr eines Mehrbedarfs an antibiotischen Therapeutika. So wies WIERUP (1998) nach, daß vor dem Leistungsfördererverbot in Schweden jährlich zwei Tonnen Virginiamycin in der Broilermast Verwendung fanden. Nach dem Verbot kam es 1988 in NE-Beständen zu zweitägigen metaphylaktischen Behandlungen mittels Penicillinen in einer Gesamtmenge von 100 kg. Seit 1995 wurden dann nur noch ein negierbar kleines Quantum an Tylosin, jetzt Mittel der Wahl, eingesetzt. Diese Herabsenkung erfolgte ausnahmslos unter Anwendung moderner tierhalterischer Lösungen.

5.11.2. Probiotik und kompetitive Exklusion

In der heutigen Hühnerhaltung, in welcher durch die Form der Aufzucht der Kontakt Küken und Henne nicht mehr möglich ist, führt dies zum Verlust der Auseinandersetzung des Hühnernachwuchses mit der protektiven Keimflora des Elterntieres und somit zu einer Verminderung oder Verzögerung des Schutzes vor pathogenen Erregern (FULLER, 1984, 1985; GERLACH, 1994). Durch ständig wachsende Erkenntnisse über Antagonismen zwischen der Normalkeimflora und potentiellen Krankheitserregern, siehe auch Abschnitt 2.2.2., erfolgte der Versuch, eine praktikable Lösung auf dem Sektor der Probiotik mit Erzielung einer gesunden und leistungsfördernden Darmflora zu entwickeln. Solche probiotischen Kulturen wirken über die Produktion von antibakteriellen Komponenten, über die Veränderung mikrobieller Enzymaktivitäten, als Immunstimuli sowie über Nahrungs- und Adhäsionskonkurrenz. Die Rezeptorkonkurrenz wurde auch von CHESSON (1991) als ein entscheidender Faktor bei der Modifikation der epitheladhärierten Keimflora bzw. der Verminderung der Entwicklungschancen pathogener Darmbakterien herausgestellt. Deren Exklusion erfolgte demnach via Bindung probiotischer Bakterien an die selben oder an eng benachbarte Epitope, über welches eine Zielspezifik gegen bestimmte Erreger erreicht werden könnte.
Bekannt ist, daß eine adulte Darmflora relativ stabil ist und Veränderungen mikrobieller Art einen erheblich höheren Widerstand entgegensetzt, als dies beim jungen Küken der Fall ist. Durch Zufuhr einzelner ausgewählter Keime oder der kompletten Palette intestinaler Bakterien ergab sich die Möglichkeit, deren Ansiedlung im Küken zu beschleunigen bzw. erst zu ermöglichen. Durch diese kompetitive Exklusion, auch als Nurmi-Konzept bezeichnet, gelang es zunehmend, die Tiere effizient vor Salmonellen, anderen pathogenen *Enterobacteriaceae*, *Campylobacter spp*. und *Cl. perfringens* zu schützen, welches insbesondere mit Blick auf einen verbesserten Verbraucherschutz Bedeutung erlangte (NURMI und RANTALA, 1973; TORTUERO, 1973; BARNES et al., 1980; WATKINS et al., 1981; IMPEY et al., 1982; WATKINS und MILLER, 1982; JERNIGAN et al., 1985; MAHE et al., 1986; FULLER, 1989; ELWINGER et al., 1992a; CORRIER et al., 1993, 1995a,b; PALMU und CAMELIN, 1997; CRAVEN et al., 1999).
Der Anteil der einzelnen Vertreter am Gesamteffekt ist allerdings schwer zu erfassen, weswegen dem Einsatz einer kompletten Mischflora in der physiologischen Zusammensetzung der Vorrang zu geben war. So konnten in den Versuchen von FUKATA et al. (1988, 1991) gnotobiotische Küken durch *Ent. faecalis* und *L. acidophilus* vor einer Infektion mit *Cl. perfringens* nur partiell geschützt werden, mit der gesamten Darmflora konventionell gehaltener adulter Hühner gänzlich. Die unterstützende Wirkung zugeführter Lactobazillen zeigte sich auch in einer Abschwächung der Symptome von *E. tenella*-Blinddarmkokzidiose (KIMURA et al., 1976). Zu probiotischen Zwecken sollten aber nur gut untersuchte und zur autochtonen Flora gehörende Stämme eingesetzt werden (RADA, et al., 1991).
Die praktische Anwendbarkeit wird durch die Richtlinie 93/113/EG des Rates vom 14. Dezember 1993 über die Verwendung und Vermarktung von Enzymen, Mikroorganismen und deren Zubereitungen in der Tierernährung geregelt. Das Ziel ist eine verbesserte Digestibilität der Nahrungsbestandteile, Stabilisierung der Flora des Verdauungssystems, Reduzierung verschiedener unvorteilhafter Umweltsubstanzen. Der Einsatz von *Saccharomyces*- und *Lactobacillus*-Stämmen kann, das Nichtvorhandensein von übertragbaren Resistenzgenen vorausgesetzt, unter den vorgegebenen Bedingungen als annehmbar eingeschätzt werden. Problematischer gestaltet sich die Situation bei *Enterococcus*- und *Bacillus*-Stämmen, da Vertreter dieser Gattungen zu den fakultativ pathogenen Bakterien gehören. Hier können also nur streng definierte, *in vitro* und *in vivo* getestete, untoxische und apathogene Stämme zum Einsatz kommen, ebenfalls ohne transferable Resistenzgene. Sind diese Bedingungen erfüllt, entstehen durch den Gebrauch solcher Probiotika und deren weiteren Verbreitung durch Tierexkremente keine besonderen ökologischen oder gesundheitlichen Risiken, da diese Keime in der Umwelt weite Verbreitung finden (SCAN, 1999a). So erreichte ein von CAVAZZONI et al. (1998) neu isolierter *Bacillus coagulans*-

Stamm mit Virginiamycin gleichzusetzende leistungsfördernde und prophylaktische Effekte. Aber auch mit diesem Verfahren steht kein Allheilmittel zur Verfügung, eine ungenügende Haltungshygiene kann nicht kompensiert werden (SCHNEITZ et al., 1997).
HOFACRE et al. (1998) belegten an Infektionsversuchen die Wirksamkeit eines intestinalen Bioproduktes gegen *Cl. perfringens*-assoziierte Darmveränderungen. Gegenüber vergleichend eingesetzten Leistungsförderern konnten sowohl Morbidität und Mortalität als auch einige Leistungsparameter verbessert werden. Auf die praktische Effizienz der kompetitiven Exklusion speziell gegen diesen Erreger wiesen auch ELWINGER et al. (1992) und CRAVEN et al. (1999) hin.
Auch wurden Probiotika mit Antibiotika kombiniert. Aus den Ergebnissen von BENNO et al. (1988b), MAROUNEK und RADA (1995) bzw. RADA und MAROUNEK (1997) geht hervor, daß sich der gleichzeitige probiotische Einsatz von Lactobazillen und ionophoren Antibiotika, auch Monensin und Narasin, nicht ausschließt. Die In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber diesen Stoffen ist um ein Vielfaches höher als in ihrer natürlichen Umgebung. Bei IMPEY et al. (1982) versagte jedoch unter bestimmten Bedingungen bei Monensineinsatz die Schutzwirkung via kompetitive Exklusion. Während die Kombination mit Ionophoren, auch hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung von *Cl. perfringens*, praktische Relevanz besitzt sinkt die Bedeutung der simultanen Verabreichung mit Leistungsförderern, soll aber noch Erwähnung finden. Aber auch hier bestand eine Diskrepanz zwischen In-vitro- und In-vivo-Empfindlichkeit eines probiotischen Keims gegenüber bestimmten Antibiotika, auch zu Avoparcin und Virginiamycin (ROBERTON, 1991). Obwohl hauptsächlich neugeschlüpfte Küken durch die Verminderung neonataler Erkrankungen (CHESSON, 1991) von der kompetitiven Exklusion profitierten, wurden auch bei älteren Hühnern nach vorheriger Antibiotikagabe Erfolge erzielt (REYNOLDS et al., 1997).
Unter Präbiotika werden chemische Supplemente verstanden, meist unverdauliche Oligosaccharide, welche unter anderem die Proliferation gesundheitsfördernder Keime auf Kosten pathogener Erreger unterstützen (GRIZARD und BARTHOMEUF, 1999; SSC, 1999). Zwar sind die genauen Wirkmechanismen durch Hefen noch nicht geklärt, aber ONIFADE et al. (1999) ermittelten durch Zusatz von *Saccharomyces cerevisiae* den antibiotischen Leistungsförderern vergleichbare Mastergebnisse beim Huhn. SWICK (1996) charakterisiert sogenannte Mikroflora-Enhancer als Fermentationsrückstände mit Bestandteilen von *Aspergillus spp.* oder abgetöteten Hefen, bakterielle Wachstumsfaktoren enthaltend.

5.11.3. Enzyme

Auch der Einsatz von Enzymen wird durch die Richtlinie 93/113/EG geregelt. SCAN (1999b) führt hierzu aus, daß die Nahrungsmittelindustrie Enzyme schon lang und sicher benutzt. Auch bei 10facher Überdosierung waren keine klinischen oder histologischen Befunde zu erheben. Als Proteine werden Enzyme enteral verdaut und metabolisiert, welches für das Tier und das Lebensmittel kein Risiko birgt. Allerdings können sie als Fremdproteine bei Kontakt Hypersensitivität erzeugen, welches insbesondere Anwender in der Tier- und Futtermittelproduktion betrifft. Generell ist der Gebrauch von Enzymen zum Einsatz in der Tierernährung unter den vorgeschriebenen Gebrauchsanweisungen zu befürworten und für Tier, Anwender und Verbraucher als sicher einzuschätzen. Andererseits muß, bei Vorkommen eines Resistenz-Marker-Gens beim Produktionsstamm, die Freiheit des Produkts von diesem genetischen Material nachgewiesen werden.
Multienzymkomplexe spalten z.B. Glucane, Pektine, Xylane, welche aufgrund ihres Wasserbindungsvermögens zur Gallertbildung neigen und somit erschwerte Durchmischung der Ingesta, verzögerte Darmpassage, verminderte Futteraufnahme, verringerte Absorption, erhöhte mikrobielle Besiedlung und klebrige Exkremente verursachen können, und erzielen somit eine Leistungssteigerung. Hierzu trägt auch maßgeblich die verbesserte Verwertbarkeit von ansonsten schwer oder unverdaulichen Futterbestandteilen bei. Ebenfalls traten durch kohlenhydratspaltende Enzymgemische Protein- und Wasserspareffekte zutage. Durch Phytase, welche den gebundenen Phosphor aus Phytat den Monogastriern in einem hohen Maße zur Verfügung stellt, könn-

ten bei konsequenter Nutzung allein in Deutschland 22.000 Tonnen Phosphor eingespart werden. Ebenfalls kommt es durch diese Aufspaltung zu einer stark verminderten P-Ausscheidung (GROPP und SCHUHMACHER, 1994). Auch bei LUND (1987), SWICK (1996), SSC (1999) sowie VRANJES und WENK (1995) finden sich weitere Hinweise zum Enzymeinsatz. Bei letzteren Autoren konnte ein Enzymgemisch die Leistung von Broilern in einem höheren Maße als Avoparcin steigern. Demgegenüber erreichten JAMROZ et al. (1995b), insbesondere in der Kombination von β-Glucanase und Avilamycin, gute Ergebnisse, welches wiederum für diesen, noch einsetzbaren Leistungsförderer spricht.

5.11.4. Weitere vorhandene oder zukünftige Substanzgruppen

Hierzu gehören organische Säuren, welche mehrere Effekte erbringen: antimikrobielle Wirkung (auch gegen Pilze und Mykotoxine) im Futter und im Intestinaltrakt, Erhöhung der Azidität in Magen und Darm, verbesserte Futterverdaulichkeit und Einbringen des eigenen Energiegehalts (SWICK, 1996; SSC, 1999).
Immunmodulatoren sind Komponenten, welche die Immunantwort modulieren bzw. selektiv stimulieren. Sie sollen vorbeugend gegen antigeninduzierten, immunologischen Streß im Darm wirken, aber eine Immunantwort nicht unterdrücken. Hierbei können verschiedene Bestandteile aus den Zellwänden von Hefen und anderer Mikroorganismen zum Einsatz kommen. So erhöhen z.B. Peptidoglucane die viro- und bakteriziden Kapazitäten von Makrophagen, Hefeglucane und Mannanoligosaccharide hingegen verbessern die Phagozytosefähigkeit neutrophiler Granulozyten und Monozyten. Bei Broilern wurden mittels Mannanoligosacchariden 2,5 % verbesserte Futterverwertung und verminderte Mortalität erreicht. Konjugierte Linolsäure war in der Lage, den negativen Einfluß von Zytokinen unter immunologischem Streß abzumindern, die immunologische Funktionsfähigkeit beibehaltend. Weiterhin dienen auch Carotinoide der Immunstimulation, Wachstumssteigerung und Verbesserung der Reproduktionsleistung.
Auch werden sogenannte metabolische Peptide erforscht. Diese, die intestinale Absorption regulierenden Eiweiße, steigern z.B. die Glucose- und Aminosäureabsorption im Darm. Sie scheinen über eine Zunahme zellulärer Nährstofftransporter zu wirken und könnten, bei kostengünstiger Produktion und einem Verfahren zur unbeschadeten Verbringung an den Wirkungsort, eine neue Klasse von Zusatzstoffen darstellen.
Des weiteren werden noch eine Vielzahl pflanzlicher Wirkstoffe erforscht bzw. angeboten, welche aber z.T. ganz beträchtliche pharmakologische Wirkungen aufweisen. Da hierbei schwere Nebeneffekte nicht ausgeschlossen werden können, ist unbedingt Vorsicht geboten (SWICK, 1996).
Aus der indirekten Proportionalität von Gewichtsentwicklung und der Aktivität bakterieller Taurocholsäure-Hydrolase ergab sich für FEIGHNER und DASHKEVICZ (1987) der Ansatz, über spezifische Inhibitoren eine Hemmung dieses Enzyms und somit eine verbesserte Zunahme und Futterverwertung zu erreichen.
ALTHAUS (1998, 1999) verwies auf Erkenntnisse, daß auch höhere Wirbeltiere antimikrobielle Polypeptide produzieren, welche die erste Barriere gegen eindringende Mikroben bilden. Auf Basis dieser Substanzen könnten zukünftig neue antibiotische Wege beschritten werden.

5.12. Zu weiteren Strategien gegen *Clostridium perfringens* in der Geflügelhaltung

Eine wirksame Reduzierung des Erregers gelang TAKEDA et al. (1995) mittels eines 10%igen Laktosezusatzes, ebenso bei MORISHITA et al. (1982). Allerdings war zu beachten, daß das Huhn selbst keine Lactase besitzt und somit ein Zusatz von über 10 % im toxischen Bereich liegen kann (BARNES, 1986; GÜRTLER, 1989). Bei der Zumischung von 15% Lactosucrose zur Grundmischung ergab sich am 62. Lebenstag der Hühner eine Zunahme zäkaler Bifidobakterien, während die Konzentration lezithinasepositiver Clostridien, inklusive *Cl. perfringens*, rückläufig war (TERADA et al., 1994). Ein interessanter zusätzlicher Aspekt der Lactosucrosefütterung war eine

wesentliche Reduzierung der Ammoniakemission und somit eine Umweltverbesserung im Hühnerstall.
Die Struktur der Futtermittel ist für die Darmmotilität von Bedeutung. Nach KÖHLER et al. (1983) sank die NE-Rate im Sektionsmaterial schlagartig von 2,92 auf 0,2 % nach einem Wechsel von Futtermehl auf Pellets. ELWINGER und TEGLÖF (1991) stellten fest, daß bei einer Enzymsupplementation des Futters die Tiere der Erkrankung mehr Widerstand entgegensetzten. Daneben waren Verminderung des Protein- und Vermehrung des Rohfasergehaltes maßgebliche Veränderungen bei der Rationsgestaltung (WIERUP, 1998).
Auch unter Streß, am Beispiel von Transport und Schlachtung durch ELWINGER et al. (1993) nachgewiesen, kam es zu einem signifikanten prozentualen Anstieg positiver *Cl. perfringens*-Kotproben. Diese Tatsache belastet weniger das Hühnchen, stellt aber eine erhöhte Gefahr der Keimverbreitung über die Nahrungskette dar.
Eine Immunisierung mittels Toxoid-Vakzine erwies sich bei Broilerküken aufgrund des frühen Erkrankungszeitraums als nicht geeignet (KÖHLER, 1992).

5.13. Zur Hühnerkokzidiose und ionophoren Antikokzidia

Unabhängig von antibiotischen Leistungsförderern zur Erhöhung der Produktivität, ist es unumgänglich, einen prophylaktischen Kokzidioseschutz vorzunehmen. Bei der Hühnerkokzidiose handelt es sich um eine weltweit auftretende Erkrankung, welche ohne konsequente Bekämpfung hohe ökonomische Verluste unter modernen Haltungsbedingungen verursacht (BRAUNIUS, 1986; GREUEL, 1992). Diese beliefen sich schon 1964 in den USA auf 38 Millionen Dollar, davon 22 % durch reinen Mortalität (SHUMARD und CALLENDER, 1968). Aber auch der Einsatz von Antikokzidia ist von ökonomischer Größe. So wurden 1987 in der Welt 15 Mrd. Broiler produziert. Zur Kokzidienbekämpfung mußten hierzu im selben Zeitraum 500 Millionen Mark ausgegeben werden (ROMMEL, 1987).
Neben der Bedeutung von Hygiene und Management, für das Gelingen antikokzidieller Programme unentbehrliche Faktoren (LONG, 1984; GREUEL, 1992), stellten GREUEL (1992) sowie PEETERS et al. (1994) fest, daß es zum Einsatz von Antikokzidia über das Futter momentan wenig überzeugende und praxisrelevante Alternativen gibt und diese Substanzen zukünftig noch eine Rolle spielen dürften. Generell kann aber gesagt werden, daß klinische oder subklinische Kokzidiosen in der Geflügelhaltung nicht gänzlich vermeidbar scheinen. Trotz wechselnder Antikokzidia mit differierenden Angriffspunkten kam die Kokzidiose stets zurück und stellt sowohl Züchter als auch die Veterinärmedizin vor stets neue Anforderungen (BRAUNIUS, 1986).
Trotz Teilerfolgen durch Vakzinierung bei schweren Broilern, Legehennen und Puten ist eine Gleichstellung oder gar Verdrängung der Antikokzidia durch eine Impfprophylaxe bei Broilern noch nicht in Sicht, wobei sich allerdings Perspektiven andeuten (WIERUP, 1998). Attenuierte Lebendvakzine sind nach WILLIAMS et al. (1999) auch bei normalgewichtigen Broilern bis sechs Lebenswochen in der Lage, das Kokzidiosegeschehen zu kontrollieren bzw. mit Antikokzidia vergleichbare Mastergebnisse zu erzielen. Sie sollten insbesondere als Alternative bei verschlechterter Resistenzlage der Eimerien eingesetzt werden. Nach Vakzinierung konnte eine gesteigerte Monensinwirkung festgestellt werden (CHAPMAN, 1994). Allerdings ergaben sich bei WALDENSTEDT et al. (1999a) Nachteile von vakzinierten Broilern gegenüber Narasin hinsichtlich Lebendmasse und Futterverwertung. Dies stand vermutlich mit einer erhöhten zäkalen *Cl. perfringens*-Konzentration nach dem Wegfallen der antibakteriellen Wirksamkeit von Narasin in Zusammenhang und weist auf ein Problemfeld bei alleiniger Impfung hin. Eine weitere Alternative zu Antikokzidia besteht in der Züchtung von Hühnerrassen, welche eine verminderte Empfänglichkeit für Eimerien aufweisen. Allerdings erfüllten diese Versuchsrassen nicht die modernen Leistungsparameter (ROMMEL, 1987).
Anders als bei den bisher besprochenen antibiotischen Leistungsförderern aus der Geflügelhaltung spielen Resistenzen bei Monensin und Narasin für die menschliche Gesundheit keine absehbare Rolle. Erstens werden diese Substanzen ob ihrer Toxizität aus der momentanen Sicht

kaum zu einem großangelegten Einsatz beim Menschen gelangen, andererseits war das Auftreten erworbener Resistenzen relativ gering, wie von DUTTA und DEVRIESE (1984) mit Monensin bei Clostridien und Lactobazillen nachgewiesen. Allerdings fielen 62 % der *Ent. faecalis*-Isolate diesbezüglich positiv auf, während *Ent. faecium* natürliche Resistenz besaß.

5.14. Zusammenfassung der Diskussion und Praxisbezüge

Momentan existieren also drei grundsätzliche Meinungen zum Leistungsfördereinsatz. Während einerseits ein schneller und kompletter Ausstieg gefordert wird, sollte andererseits bei konsequenter Einhaltung der europäischen Leitlinien und Reevaluierung der vordem zugelassenen Substanzen Verbrauchersicherheit bestehen. Eine dritte Gruppe sieht eine Einsatzsperre erst nach mehr Forschungsarbeit und Risikoabschätzung gerechtfertigt (HELMUTH, 1999). Die Palette möglicher Entscheidungen könnte also vom vollständigen Verbot der gesamten Substanzgruppe bis zur erneuten Zulassung bereits herausgenommener Leistungsförderer reichen.
So bemerkte WOODFORD (1998), daß mehr das potentielle Risiko, denn die bewiesene Gefahr zum Entzug der Verkehrsfähigkeit von Avoparcin führte. Ein Einflußfaktor hierfür war sicherlich die negative, fast schon hysterische öffentliche Meinung, durch die Medien auf teilweise äußerst unsachlich-reißerische und verunsichernde Art und Weise über Leistungsförderer informiert (WANNER, 1999). So wurde z.B. in der Sendung „Die Reporter“ des Privatsenders Pro 7 vom 03.03.98 in einem Beitrag „Gift im Hühnerfutter“ von „gedopten Hühnern im Wachstumsmarathon“ gesprochen. Die Bezeichnung Leistungsförderer sei demnach eine „harmlose Umschreibung für eine gefährliche Substanzgruppe“. Bei dem vorsorglichen Verbot von Avoparcin handelte es sich um einen Präzedenzfall politischer Entscheidungsfindung. Diese neue Strategie staatlichen Risikomanagements führt von wissenschaftlich begründeten zu konsumentenpolitischen Entscheidungskriterien, zu einer bedenkenswerten *ban-and-see* Politik mit zweifelhaftem Sicherheitsgewinn, aber kurzzeitiger Verbraucherberuhigung. Weiterhin erzeugen diese Entscheidungen im Verbund mit den Medien den falschen Eindruck, daß mit dem Avoparcinverbot das Problem der Glycopeptidresistenzen endgültig gelöst wäre (ALTHAUS, 1999). Dies wird von der Tatsache unterstützt, daß eine vergleichbar vehemente öffentliche Diskussion über die Gefahren durch unkorrekte Antibiotikaanwendung in der Humanmedizin nicht zu bemerken ist, sich das Negativimage bestimmter Bereiche der Tierhaltung und Veterinärmedizin scheinbar gut als Sündenbock eignet. Generell sprachen sich GUSTAFSON und BOWEN (1997) für eine Versachlichung der teilweise vermehrt emotionalen Diskussion über Leistungsförderer aus. CASEWELL (1999) betonte, daß kommerzielle, ökonomische und ethische Aspekte der Kontrovers strikt vom wissenschaftlichen Erkenntnisprozeß über ein tatsächliches Risiko getrennt werden sollten. Emotionale Entscheidungsfindungen sind problematisch und öffnen die Tür zur Willkür (WANNER, 1999).
Es ist aber auf keinen Fall zulässig, daß es via Resistenzbildung zu einer realen Gefährdung für den Verbraucher kommt. In solch klar dargestellten Fällen ist ein Wechsel der Strategie notwendig, ein Verbot bzw. Verzicht auf die jeweiligen Zusatzstoffe unumgänglich (ANONYM, 1996; BfT, 1998b). Allerdings kam es durch die Herausnahme therapeutisch eingesetzter Antibiotika aus der Palette der Leistungsförderer in der Vergangenheit nicht zwangsläufig zu einem Rückgang der Resistenzen, da vermehrte tierärztliche Verschreibungen die verwendeten Mengen teilweise nicht schrumpfen ließen (DUPONT und STEELE, 1987). Auch ist es nach rezentem Erkenntnisstand der bakteriellen Genetik unlogisch, weiterhin zwischen antibiotischen Therapeutika und Futtermittelzusatzstoffen zu unterscheiden (VAN DEN BOGAARD, 1997), wie auch der ausbleibende Erfolg der europäischen Trennung von antibiotischen Therapeutika und Leistungsförderern, ausgenommen der Tetracycline, belegte (BERTSCHINGER, 1983). Aus der unvermeidbaren stofflichen Überschneidung der an Tier und Mensch eingesetzten Antibiotika (SCHLATTERER, 1995) und der Tatsache, daß die Gefahr der Resistenzbildung und der Übertragung auf den Menschen prinzipiell bei jeglicher Anwendung am Tier gegeben ist, fragte KAMPHUES (1998) nach der prinzipiellen Rechtfertigung eines Antibiotikaeinsatzes am Tier, nicht nur Leistungsförderer be-

treffend. Über die Notwendigkeit der antibakteriellen Therapie in der Veterinärmedizin darf es aber keine Zweifel geben (FEDESA, 1999a; ALTHAUS, 1999; SSC, 1999). Sie ist durch Aspekte des Tierschutzes, durch die Verhinderung der Ausbreitung von Erkrankungen, eine höhere Effizienz der tierischen Produktion, die Vermeidung der Übertragung von Zoonosen, durch die Forderung nach hochwertigen tierischen Produkten und die Verhütung ernährungsbedingter Krankheiten unverzichtbar (BfT, 1997b; UNGEMACH, 1998). Jedes Tier hat das Recht auf adäquate medizinische Behandlung, Antibiotika eingeschlossen (SCHLATTERER, 1995). Es ist nicht vertretbar, auf Kosten der Tiere eine generelle Verbesserung der Resistenzsituation in der Humanmedizin erreichen zu wollen (RICHTER et al., 1996; KAMPHUES, 1998; HELMUTH, 1999), wobei allerdings die oben genannten Kriterien eines vernünftigen Einsatzes unbedingt einzuhalten sind.
Unabhängig vom Ausgang dieser Diskussion kann aber gefordert werden, daß die europäischen Tierproduzenten Zugang zu allen wissenschaftlich und ethisch vertretbaren, produktionssteigernden und kostensenkenden Maßnahmen haben. Diese müssen allerdings mit fundierten Qualitäts-, Produktivitäts- und Sicherheitskonzepten unterlegt sein, wobei in letztere sowohl der Mensch als auch alle übrigen Umweltfaktoren einbezogen werden müssen. Unerläßlich für ein Sicherheitsempfinden bei Konsumenten ist ebenfalls eine transparente Verbraucherinformation, welche, neben Qualität und günstigen Preisen, die Attraktivität des Lebensmittels Fleisch erhöht (VIAENE, 1997).
Dies gilt natürlich auch in der Geflügelhaltung, insbesondere in der Broilermast. Zahlen belegen eine positive Entwicklung auf diesem Sektor. So stieg die Geflügelproduktion weltweit von 1990 bis 1996 jährlich um ca. 3,6 % an. Von 1990 bis 2000 ist EU-weit mit einer Verbrauchssteigerung von insgesamt 20 % zu rechnen (VIAENE, 1997). Da also auch weiterhin steigende Tierzahlen zu erwarten sind, müssen Erkrankungen und Verluste minimiert werden. Eine dieser Verlustursachen ist das verstärkte Auftreten von *Cl. perfringens*, welches über CPE oder NE direkte bzw. über Wachstumsdepressionen, Behandlungskosten etc. indirekte Einbußen verursachen kann. Eine Diagnose der Enterotoxämie ohne Darmnekrosen ist infolge des unspezifischen Krankheitsbildes unter Praxisbedingungen kaum zu stellen, so daß das Hauptaugenmerk der Bekämpfung auf die Prophylaxe gelegt werden muß.
Größte Bedeutung haben hierbei haltungs- und fütterungshygienische Maßnahmen in der Beseitigung prädisponierender Faktoren: Wirksamkeit der eingesetzten Kokzidiostatika, Überwachung der im Futter befindlichen Clostridienzahl, Verbesserung der Fütterungshygiene, Einstreupflege, Vermeidung von Muskelmagenerosionen, Ausschaltung stallklimatischer Mängel, Vermeidung von Streßsituationen und Reduzierung zu hoher Besatzdichten (KÖHLER, 1992). Medikamentell waren es, neben meist metaphylaktischer Antibiotikagabe bei NE-Ausbrüchen, insbesondere die antibiotischen Futtermittelzusatzstoffe, welche zu einer weiteren Verminderung der Verluste beitrugen, sich nicht nur auf direkte Erkrankungsbilder, sondern auch auf den subklinischen Bereich erstreckend.
Mit Avoparcin und Virginiamycin wurden zwei hochfrequent in der Hühnerhaltung eingesetzte Leistungsförderer von der europäischen Liste der Futtermittelzusatzstoffe gestrichen. Diese beiden Stoffe vermittelten in den eigenen Versuchen ein offensichtliches Schutzpotential bei der intraduodenalen Infektion von Hühnerküken mit *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624), wobei sich Avoparcin nicht nur durch verminderte Morbidität und Mortalität gegenüber den unmedikamentierten Gruppen, sondern auch durch eine deutlich positive Gewichtsentwicklung auszeichnete.
Avilamycin, der einzige für die praktische Anwendung noch verbleibende antibiotische Leistungsförderer, fiel durch eine besonders gute Verminderung der klinischen Erscheinungen auf, ersichtlich an besten Werten im Sanitätsindex und einer Verlängerung der Inkubationszeit. Allerdings konnte das Leistungsvermögen hinsichtlich Lebendmasseentwicklung nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis barg einen Widerspruch in sich, da die verbesserte Gesundheit durch Avilamycin nicht unbedingt mit einer Leistungssteigerung einherging. Augenscheinlich war hier ein Potential zur Beeinflussung von klinischer Symptomatik und Mortalitätsrate gegeben, aber die Be-

lastung der Tiere durch Erreger bzw. Toxine war trotzdem so stark, daß sich die, von JAMROZ et al. (1995b) als ohnehin relativ gering eingeschätzte, leistungsfördernde Potenz von Avilamycin am Broiler verschmälerte. Der schlechtere gesundheitliche Zustand der Hühner unter Avoparcin, verbunden mit den guten Mastergebnissen, ist schwer erklärbar, insbesondere mit Blick auf das ungünstige Ergebnis des Suszeptibilitätstests. Unter Umständen kam es aber, bedingt durch die relativ unspezifische Symptomatik, zu Problemen in der Diagnostizierbarkeit individueller Unterschiede in der Ausprägung der Enterotoxämie. Andererseits wäre ein unterschiedlicher Invivo-Einfluß beider Leistungsförderer auf das Toxinbildungsvermögen denkbar. Auch hinsichtlich der Tatsache, daß in den eigenen Versuchen keine gesicherte Korrelation zwischen Clostridienkonzentration und Gewichtsentwicklung ermittelt werden konnte, wie z.B. bei STUTZ und LAWTON (1984a) sowie ELWINGER et al. (1993) beschrieben, kann in weiteren Untersuchungen auf eine Bestimmung von Alphatoxin im Darminhalt nicht verzichtet werden.
Hinsichtlich des singulären Einsatzes beider Antikokzidia konnten auch in den eigenen Untersuchungen positive Einflüsse auf Morbidität und Mortalität erkannt werden. Während unter Narasin zusammenfassend gute Gewichtsentwicklungen verzeichnet wurden, zeigte Monensin hier deutliche Nachteile.
Die Frage, ob eine alleinige Verabreichung dieser Ionophoren einen ausreichenden Schutz auch vor *Cl. perfringens*-assoziierten Erkrankungen bietet, besitzt praktische Bedeutung für deren zukünftige Anwendung und für die Strategie gegen diesen Erreger. ELWINGER et al. (1998) bejahten diese Fragestellung mit allgemein positiven und den Leistungsförderern vergleichbaren Ergebnisse durch Monensin und Narasin. Allerdings wurde einschränkend auf die unbedingte Notwendigkeit entsprechend guter Stallhygiene für das Gelingen eines solchen Programms hingewiesen. In den Versuchen von KALDHUSDAL et al. (1999) konnte Narasin die Erkrankung, hervorgerufen durch die Verabreichung von *Cl. perfringens*-Isolaten aus NE-Ausbrüchen, zwar verzögern, aber nicht verhindern. Nachdrücklich verschlechterte sich die NE-Situation bei gleichzeitiger Kokzidiose (WANG und DAVIDSON, 1992).
Die Kombinationen von Avilamycin mit Narasin oder Monensin erreichten in allen Durchgängen Werte im oberen Leistungssegment, sowohl die Morbidität und Mortalität als auch die Lebendmasseentwicklung betreffend. In letzterem Merkmal wurde der alleinige Einsatz von Avilamycin deutlich übertroffen. Für die Verabreichung der Kombinationen spricht zweifelsohne auch die Tatsache, daß, infolge der mutmaßlichen Zusammenhänge von Kokzidien und *Cl. perfringens* bei der Pathogenese der NE, bis zur Entwicklung neuer Bekämpfungsstrategien auf eine medikamentelle Kokzidienprophylaxe nicht verzichtet werden sollte.
An praktischen Bezügen dieser Arbeit kann abschließend zusammenfassend festgestellt werden, daß die Futtermittelzusatzstoffkombinationen von 10 ppm Avilamycin mit den ionophoren Antikokzidia Narasin und Monensin in Konzentrationen von 70 ppm, respektive 100 ppm einen guten Schutz gegenüber CPE, hervorgerufen durch intraduodenale Inokulation einer Vollkultur *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624), boten. Alle drei Substanzen sind momentan in Europa und für den Einsatz am Broiler zugelassen. Bei einem alleinigen Gebrauch von Avilamycin und der beschriebenen bakteriellen Belastungssituation kann es, im Gegensatz zu den Kombinationen, zu Nachteilen in der Gewichtsentwicklung kommen. Noch deutlicher gilt dies für Monensin, nicht hingegen bei singulärer Narasinverabreichung. Allerdings müssen hierbei aus der Literatur heraus Zweifel am protektiven Potential von Narasin bei simultanem Auftreten von Perfringens-Clostridiose und Kokzidiose angemerkt werden. Gleiches gilt für Monensin. Der metaphylaktische Einsatz von Tylosin in therapeutischer Dosis, Tylan in einer Konzentration von 0,5 g/l Tränkwasser, bewährte sich innerhalb der eigenen Versuche und kann, bei entsprechender Empfindlichkeit des Erregers, zu einer signifikanten Verminderung der krankheitsbedingten direkten und indirekten Verluste beitragen.

6. Zusammenfassung

Köhler, Torsten

Untersuchungen zum Einfluß von antibiotischen Leistungsförderern und ionophoren Antikokzidia auf die Inzidenz der *Clostridium perfringens*-Enterotoxämie des Huhnes nach experimenteller Infektion

Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

[140 S., 33 Abb., 7 Tab., 843 Lit., 12 Anlagen]

Zum Studium des prophylaktischen Einflusses ausgewählter antibiotischer Leistungsförderer und ionophorer Antikokzidia sowie des metaphylaktischen bzw. therapeutischen Einsatzes von Tylosin auf das Auftreten und die Ausprägung der *Clostridium (Cl.) perfringens*-Enterotoxämie (CPE) wurden Untersuchungen an insgesamt 33 Versuchsgruppen mit 825 Broilerküken durchgeführt. Als antibiotische Leistungsförderer fanden hierbei Avilamycin (10 ppm), Avoparcin (15 ppm) und Virginiamycin (20 ppm), als antikokzidielle Carboxylsäure-Ionophore Monensin (100 ppm) und Narasin (70 ppm) Verwendung. Weiterhin wurden Kombinationen von Avilamycin mit den beiden Polyethern getestet. Tylosin (Tylan 0,5 g/l H_2O) kam nach dem ersten CPE-bedingten Todesfall in je einer unmedikamentierten, infizierten Kontroll- bzw. einer Narasingruppe zum Einsatz.
Die Erkrankung konnte mittels intraduodenaler Inokulation einer Vollkultur *Cl. perfringens* Typ A (ATCC 3624) sicher reproduziert werden. Die Morbiditätsrate betrug in allen infizierten Gruppen 100 %. An klinischer Symptomatik zeigte sich hauptsächlich profuser wässriger Durchfall. Das Allgemeinbefinden der Tiere war allerdings nur wenig beeinträchtigt. Schwerere Störungen, Apathie und Anorexie, waren selten und in allen beobachteten Fällen vom schnellen Tod des betreffenden Tieres begleitet. Allgemein fiel auf, daß die infizierten und nicht medikamentierten Tiere schneller und länger erkrankten. Die Avilamycin-medikamentierten Hühner setzten der Erkrankung den größten Widerstand entgegen, gefolgt von den Tieren aus den Kombinationsgruppen.
Bei infizierten und unmedikamentierten Tieren ergab sich eine Mortalitätsrate von 16 bis 36 %, in den Gruppen mit Avilamycin und Avoparcin 0 bis 8 %, respektive 4 bis 8 %. Auch unter Virginiamycin, Monensin und Narasin verendeten maximal zwei Tiere pro Versuch (8 %), unter den Wirkstoffkombinationen lediglich ein Huhn (4 %). Tylosin zeigte eine sehr gute metaphylaktischen bzw. therapeutische Wirkung. Pathologisch-anatomisch fielen prästatische Hyperämie der parenchymatösen Organe sowie starke Injektion der Mesenterialgefäße auf. Die Darmschleimhaut zeigte keinerlei Anzeichen von Nekrosen oder Hämorrhagien. Der flüssig bis cremige Dünndarminhalt war oft mit Gasblasen durchmischt.
Die Lebendmasseentwicklung betrachtend, konnte Avoparcin unter den Leistungsförderern beste Ergebnisse erzielen. Ähnliche Resultate wurden in den Kombinationsgruppen bzw. mittels Narasin erreicht. In absteigender Reihenfolge zeigten Avilamycin, Virginiamycin und Monensin eine geringere leistungsfördernde Wirkung.
Die Bestimmung fäkaler bzw. ileozäkaler Clostridienkonzentrationen lebender, respektive verendeter Hühner erbrachte nur wenige und relativ unbedeutende statistisch gesicherte Korrelationen zu anderen Ergebnissen. Zwar schien es nach der Inkubationszeit bei temporär beschleunigter Keimvermehrung oftmals Zusammenhänge von Erregerzahl und Morbidität bzw. Mortalität zu geben, aber diese Beobachtungen standen in einem klaren Widerspruch zur Rekonvaleszenz der Tiere und den erneut stark ansteigenden Clostridienzahlen zu Versuchsende. Es konnten kei-

ne Zusammenhänge zwischen Erregerzahl und Lebendmassezunahme, bzw. Todesursache, aufgedeckt werden. Für weitere Untersuchungen zum enteralen Einfluß antibiotischer Substanzen auf den Erreger sollte auf eine α-Toxin-Bestimmung keinesfalls verzichtet werden, da eine rein numerische Analyse als nicht ausreichend einzuschätzen ist.
Die Resultate aus allen Versuchen zusammenfassend, müssen den Kombinationen von Avilamycin mit Narasin bzw. Monensin beste Effekte hinsichtlich einer positiven Beeinflussung CPE-bedingter Morbidität, Mortalität und Lebendmasseverluste bescheinigt werden. Die Steigerungen gegenüber den Einzelsubstanzen, besonders Monensin bzw. Avilamycin und die Lebendmasseentwicklung betreffend, erklärt sich möglicherweise aus positiven Interferenzen der grampositiven antibakteriellen Wirkungsspektren beider Substanzgruppen. Tylosin war in der Lage, die Verlustzahlen durch CPE rasch zu senken. Für die Ausprägung kompensatorischer Effekte hinsichtlich der Lebendmasseverluste unter der Infektion muß mit einer größeren Zeitspanne gerechnet werden.
Die Polyether und auch Avilamycin sind als Futtermittelzusatzstoffe für die europäische Geflügelhaltung zugelassen. Durch die ständige Kokzidiosebedrohung in den Hühnerbeständen kann auf einen prophylaktischen Einsatz antikokzidieller Futtermittelzusatzstoffe momentan nicht verzichtet werden. Es ist zu vermuten, daß es durch den simultanen Einsatz von Polyether und Leistungsförderer zu einer positiven Beeinflussung der schädigenden Wechselwirkungen von Kokzidien und *Cl. perfringens* im Darm kommt. Bei vorhandener Empfindlichkeit der Eimerien sollte dies sowohl die Bekämpfung von CPE als auch von Kokzidiosen begünstigen.
Der positive Eindruck von Avoparcin spielt, bedingt durch das europaweite Verbot, momentan für die Praxis keine Rolle. Die Entwicklungstendenzen auf dem Sektor antibiotisch wirksamer Futtermittelzusatzstoffe, eng verknüpft mit der bakteriellen Resistenzproblematik, werden in der Arbeit ausführlich diskutiert.

6.1. Summary

Köhler, Torsten

Effects of antibiotic growth promoters and ionophoric polyether antibiotics on the incidence of *Clostridium perfringens* enterotoxemia in broilers after experimental infection.

Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, University of Leipzig

[140 p., 33 fig., 7 tab., 843 ref., 12 suppl.]

Investigations with 825 chickens in 33 trials were performed in order to find out the prophylactic effect of selected antibiotic growth promoters and polyether ionophore antibiotics on the incidence of *Clostridium (Cl.) perfringens* enterotoxemia (CPE) in chickens as well as the therapeutic resp. metaphylactic influence of tylosin. Avilamycin (10 ppm), avoparcin (15 ppm) and virginiamycin (20 ppm) were used as performance enhancers, monensin (100 ppm) and narasin (70 ppm) as coccidiostats. Furthermore combinations of avilamycin and monensin resp. narasin were used. Tylosin treatment (Tylan 0,5 g/l H_20) was performed after the first case of death by CPE. One non-medicated and infected resp. one narasin group were involved in this application.
The enterotoxemia could be reproduced regularly by intraduodenal infection with high numbers of vegetative cells of *Cl. perfringens* type A (ATCC 3624). The morbidity rate always reached 100 %. In spite of a profuse and watery diarrhoea the chickens normally showed no further considerable disturbances of the general status. Apathy or anorexia were rather rare and immediately followed by *Exitus letalis* of the related chickens. It was striking that the infected and non-medicated broilers contracted the disease more quickly and for a longer time. The chickens which were medicated with avilamycin showed the most massive resistance to the illness, followed by the broilers of the combination groups.
The mortality rate among the infected and non-medicated animals was 16 to 36 %, among the groups with avilamycin and avoparcin 0 to 8 % resp. 4 to 8 %. Of the virginiamycin, narasin and monensin group two chickens (8 %) died by CPE, in the combination groups only one (4 %). Tylosin showed a considerable metaphylactic effect in decreasing CPE mortality. Pathological-anatomically prestatic hyperaemia of the parenchymatous organs and heavy injection of the mesenteric vessels were observed, but no necrosis or haemorrhage of the intestinal mucous membranes. The fluid content of the small intestine was often mixed with gas bubbles.
The avoparcin group showed the best weight gain among the growth promoters, comparable to the results by means of the combinations or narasin only. Decreasingly avilamycin, virginiamycin and monensin were less successful.
Analysing the faecal resp. ileocecal quantities of *Cl. perfringens* adduced only a few statistically guaranteed correlation with other results, subdivided within the single attempts, too. Obvious connections between increased germ quantity and rises in morbidity and mortality rates could be seen after the incubation period during temporary peaks of faecal *Cl. perfringens* concentrations. But there were opposite observations at the end of the trails: the most massive accelerated bacterial growth and convalescence of the chickens from most of the groups. There was no causal connection between numbers of *Cl. perfringens* and life weight development. It was impossible to discover a numerical threshold of germs responsible for the death of the chickens. For further observations on the influence of antibiotic growth promoters and/or anticoccidials on *Cl. perfringens* an analysis of its enteral α-toxin should be performed. Numerical counting only seems to be insufficient to determine causality.
Summarising all the results of the entire attempts the combinations of avilamycin and narasin resp. monensin were the most effective concerning the reduction of morbidity, mortality and life

weight losses by CPE. In regard to the results of the single applications, in particular monensin resp. avilamycin and life weight development, the better effects of the combinations were obviously due to positive interference of the gram-positive antibacterial spectra of the polyethers and the growth promoter.
The two polyethers and also avilamycin are still admitted in the European Union. Currently an abandonment of anticoccidial feed supplements seems to be impossible due to the present danger of coccidiosis in poultry. By means of monensin/narasin plus avilamycin the adverse health effects of interactions of both pathogens should be reduced. Presupposing susceptibility of the coccida this should be a notable contribution to a better controlling and to the prevention of CPE and coccidiosis, too.
By application of tylosin it was possible to stop the mortality rate quickly. But it needs more time to achieve reductions of the CPE related weight losses.

Literaturverzeichnis

AARESTRUP, F., AHRENS, P., MADSEN, M., PALLESEN, L.V., POULSEN, R.L. and WEST, H. (1996): Glycopeptide susceptibility among Danish Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolated of animal and human origin and PCR identification of genes with vanA cluster. Antimicrob. Agents Chemother. **40**, 1938-1940

AARESTRUP, F.M. (1998): Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human diseases, everninomicin (SCH 27899), and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals, avilamycin.
Microb. Drug Resist. **4**, 137-141

AARESTRUP, F.M. and CARSTENSEN, B. (1998): Effect of tylosin used as growth promoter on the occurrence of macrolide-resitant enterococci and staphylococci in pigs.
Microb. Drug Resist. **4**, 307-312

AARESTRUP, F.M., BAGER, F., JENSEN, N.E., MADSEN, M., MEYLING, A. and WEGENER, H.C. (1998): Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark.
APMIS **106**, 606-622

ABDEL-HAKIM, N.F., HILALI, E.A., AMER, A.A. and YOUNIS, T.M. (1989): Effect of some antibiotics as growth promoters on performance of broiler chicks fed different protein levels. Arch. Tierernähr. **39**, 97-104

ABOU-YOUSSEF, M.H. und DICUOLLO, C.J. (1982): Einfluß von Virginiamycin auf die Salmonella-Ausscheidung bei Masthähnchen. Dtsch. Tierärztl. Wschr. **89**, 475-477

AIDA, Y., IOTANGA, M, AND ONOUE, K. (1984): Structural studies of Fc receptors: V. Effect of phospholipase C treatment on the binding activities of the Fc receptor of macrophage or isolated plasma membrane. J. Biochem. **95**, 1593-1602

AL-BATSHAN, H.A., SELL, J.L., PIQUER, J., MALLARINO, E., SOTO-SALANOVA, M.F. and ANGEL, C.R. (1992): Responses of turkey poults to virginiamycin as influenced by litter condition and experimentally induced stunting syndrome. Poult. Sci. **71**, 894-904

ALEXANDER, M. (1971): Microbiolocical Ecology. Verlag Wiley and Sons, New York.
zit. nach KÖHLER, B. (1992)

ALEXOPOULOS, C., TSINAS, A., KANTAS, D., FLOROU-PANERI, P., READ, M.P., VASSILOPOULOS, V. and KYRIAKIS, S.C. (1998): A dose titration study on specific blood parameters and milk quality in the sow. Zentralbl. Veterinärmed. A **45**, 535-542

Al-KHATIB, G. (1968a): Beiträge zur Klostridiendifferenzierung. II. Die Letalfaktoren der Toxine pathogener Clostridien, ihre Neutralisation und Bedeutung für die Differenzierung.
Arch. exper. Vet. Med. **22**, 659-665

Al-KHATIB, G. (1968b): Beiträge zur Klostridiendifferenzierung. III. Zum Nachweis und zur Neutralisation der Hyaluronidase pathogener Clostridien.
Arch. exper. Vet. Med. **22**, 913-918

Al-KHATIB, G. (1968c): Beiträge zur Klostridiendifferenzierung. IV. Nachweis und Neutralisation der Hämolysine pathogener Clostridien.
Arch. exper. Vet. Med. **22**, 1107-1113

Al-KHATIB, G. (1968d): Beiträge zur Klostridiendifferenzierung. V. Der Nachweis von Lezithinase der pathogenen Clostridien und ihre Neutralisation.
Arch. exper. Vet. Med. **22**, 1197-1202

ALLEN, P. C. (1992a): Effect of virginiamycin on serum carotenoid levels and long, segmented, filamentous organisms in broiler chicks. Avian Dis. **36**, 852-857

ALLEN, P. C. (1992b): Long segmented filamentous organisms in broiler chicks: possible relationship to reduce serum carotenoids. Poult. Sci. **71**, 1615-1625

AL-SHEIKHLY, F., and TRUSCOTT, R. B. (1977 a): The pathology of necrotic enteritis of chickens following infusion of broth cultures of Cl. perfringens into the duodenum.
Avian Dis. **21**, 230-235

AL-SHEIKHLY, F., and TRUSCOTT, R. B. (1977 b): The pathology of necrotic enteritis of chickens following infusion of crude toxins of Cl. perfringens into the duodenum.
Avian Dis. **21**, 241-247

AL-SHEIKHLY, F., and TRUSCOTT, R. B. (1977 c): The interaction of Cl. perfringens and it`s toxins in the production of necrotic enteritis in chickens. Avian Dis. **21**, 256-263

AL-SHEIKHLY, F., and AL-SAIEG, A. (1980): Role of coccidia in the occurrence of necrotic enterieis in chickens. Avian Dis. **24**, 324-333

ALTHAUS, F.R. (1998): Antimikrobielle Leistungsförderer: Tatsachen und Meinungen. Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Zürich, Univ., veterinärmed. Fak.
[URL: http://www-vetpharm.unizh.ch/issues/anmilefo.htm]

ALTHAUS, F.R. (1999): Verzicht auf antimikrobielle Leistungsförderer: ein Sicherheitsgewinn für die Konsumenten? Schweiz. Arch. Tierkeilk. **141**, 103-107

AMTSBERG, G., BISPING, W., EL-SUKHOM, S. N., MATTHIESEN, I. und KRABISCH, P. (1976): Untersuchungen zum Vorkommen und zur pathogenen Bedeutung von Clostridium perfringens beim Schwein. Berl. Münch. Tierärztl. Wsch. **89**, 409-414

AMTSBERG, G., BISPING, W., MATTHIESEN, I. und KRABISCH, P. (1977): Zum Vorkommen und zur pathogenen Bedeutung von Clostridium perfringens beim Kalb. 2. Mitteilung: Infektionsversuche, Ligaturtest und Prüfung auf Enterotoxinbildung zur Klärung der pathogenen Bedeutung von Clostridium perfringens Typ A.
Zbl. Vet. Med. B. **24**, 183-197

ANDERSSON, A., RONNER, U., and GRANUM, P. E. (1995): What problems does the food industry have with the spore-forming pathogens Bacillus cereus and Clostridium perfringens?
Int. J. Food Microbiol. **28**, 145-155

ANONYM (1996): Additives, antibiotics & probiotics: choice for the future.
Poultry Internat. **35**, April 1996, 34-39

ANONYM (1998).Nutrizeutika: Therapieergänzung und sinnvolle Prophylaxe.
VETimpulse **7** (21), 5

ARAKAWA, A., and OHE, O. (1975): Reduction of Clostridium perfringens by feed additive antibiotics in the caeca of chickens infected with Eimeria tenella.
Poult. Sci. **54**, 1000-1007

ARMSON, A., MELONI, B.P., REYNOLDSON, J.A. and THOMPSON, R.C. (1999): Assessment of drugs against Cryptosporidium parvum using a simple in vitro screening method.
FEMS Microbiol. Lett. **178**, 227-233

ARNOLD, P. and VISSIENNON, TH. (1990): A method for intraduodenal administration of fluids to chickens. Z. Versuchstierkd. **33**, 239-40

ARZEY, G.G. and ARZEY, K.E. (1992): Successfull treatment of mycoplasmosis in layer chickens with single dose therapy. Austr. Vet. J. **69**, 126-128

ASMUTH, D. M., OLSON, R. D., HACKETT, S. P., BRYANT, A. E., TWETEN, R. K., TSO, J. Y., ZOLLMAN, T., and STEVENS, D. L. (1995): Effects of Clostridium perfringens recombinant and crude phospholipase C and theta-toxin on rabbit hemodynamic parameters. J. Infect. Dis. **172**, 1317-1323

ATEF, M., RAMADAN, A., and ABO EL-SOOUD, K. (1993): Pharmacokinetic profile and tissue distribution of monensin in broiler chickens. Br. Poult. Sci. **34**, 195-203

AUGUSTINE, P.C., SMITH II, C.K., DANFORD, H.D. and RUFF, M.D. (1987): Effect of ionophorus anticoccidials on invasion and development of Eimeria: Comparison of sensitive and resistant isolates and correlation with drug uptake. Poult. Sci. **66**, 960-965

AUGUSTINE, P.C., WATKINS, K.L., and DANFORTH, H.D. (1992): Effect of monensin on ultrastructure and cellular invasion by the turkey coccidia Eimeria adenoeides and Eimeria meleagrimitis. Poult. Sci. **71**, 970-978

BABA, E., YASUDA, N., FUKATA, T., and ARAKAWA, A. (1988): Effect of Eimeria tenella infection on the caecal population of lincomycin-resistant Clostridium perfringens introduced into chickens. Res. Vet. Sci. **45**, 219-221

BABA, E., KAWAMOTO, K., FUKATA, T., and ARAKAWA, A. (1990): Possibilities of bacteremia and toxemia in death of chickens infected with Eimeria tenella. Avian Dis. **34**, 566-570

BABA, E., FULLER, A. L., GILBERT, J. M., THAYER, S. G., and MCDOUGALD, L. R. (1992): Effects of Eimeria brunetti infection and dietary zinc on experimental induction of necrotic enteritis in broiler chickens. Avian Dis. **36**, 59-62

BABA, E., IKEMOTO, T., FUKATA, T., SASAI, K., ARAKAWA, A., and MCDOUGALD, L.R. (1997): Clostridial population and the intestinal lesions in chickens infected with Clostridium perfringens and Eimeria necatrix. Vet. Microbiol. **54**, 301-308

BABA, T., YAMSHITA, N., KODAMA, H., MUKAMOTO, M., ASADA, M., NAKAMOTO, K., NOSE, Y. and MCGRUDER, E.D. (1998a): Effect of tylosin tartrat (Tylan Soluble) on cellular immune responses in chicken. Poult. Sci. **77**, 1306-1311

BABA, T., YAMSHITA, N., KODAMA, H., MUKAMOTO, M., ASADA, M., NAKAMOTO, K., NOSE, Y. and MCGRUDER, E.D. (1998b): Effect of tylosin tartrat on humoral immune responses in chicken. Zentralbl. Vet. Med. B **45**, 279-286

BABAJIMOPOLUS, M. G. (1978): Factors affecting physical and chemical properties of alpha toxin from Clostridium perfringens. Ohio State Univ., Ph. D.

BAFUNDO, K.W. (1986): Monensin efficacy in rations containing suboptimal energy or protein. Poult. Sci. **65**, 1076-1083

BAFUNDO, K.W., SCHLEGEL, B.F., TONKINSON, L.V. and DONOVAN, D.J. (1989): Effect of narasin and roxarsone combinations on Eimeria tenella infections in floor pen-raised broilers. Poult. Sci. **68**, 1011-1014

BAGER, F., MADSEN, M., CHRISTENSEN, J. and AARESTRUP, F.M. (1997): Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium on Danish poultry and pig farms. Prev. Vet. Med. **31**, 95-112

BAGER, F., AARESTRUP, F.M., MADSEN, M. and WEGENER, H.C. (1999): Glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. Microb. Drug Resist. **5**, 53-56

BAINS, B. S. (1968): Necrotic enteritis of chickens. Austr. Vet. J. **44**, 40

BAIRD, G.J., CALDOW, G.L., PEEK, I.S., and GRANT, D.A. (1997): Monensin toxicity in a flock of ostriches. Vet. Rec. **140**, 624-226

BALAUCA, N. (1976): Experimentelle Reproduktion der nekrotischen Enteritis beim Huhn. 1. Mitteilung: Mono- und Polyinfektionen mit Clostridium perfringens und Kokzidien unter Berücksichtigung der Käfighaltung. Arch. exper. Vet. med. **30**, 903-912

BALAUCA, N., KÖHLER, B., HORSCH, F., JUNGMANN, R., und PRUSAS, E. (1976): Experimentelle Reproduktion der nekrotischen Enteritis beim Huhn. 2. Mitteilung: Weitere Mono- und Polyinfektionen mit Clostridium perfringens und Kokzidien unter besonderer Berücksichtigung der Bodenhaltung. Arch. exper. Vet. med. **30**, 913-923

BALL, H.J., LOGAN, E.F. and CAMPBELL, J.N. (1987): Mycoplsama californicum mastitis in ewes as an experimental model for antibiotic treatment. Epidemiol. Infect. **98**, 369-378

BAQUERO, F. (1997): Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics. J. Antimirob. Chemoth. **39**, Suppl. A, 1-6

BARNA, J.C. and WILLIAMS, D.H. (1984): The structure and mode of action of glycopeptide antibiotis of the vancomycin group. Annu. Rev. Microbiol. **38**, 339-357

BARNES, E. M., MAED, G. C., BARNUM, D. A., and HARRY, E. G. (1972): The intestinal flora of the chicken in the period of 2 to 6 weeks of age, with particular reference to the anaerobic bacteria. Br. Poult. Sci. **13**, 311-326

BARNES, E. M. (1979): The intestinal microflora of poultry and game birds during life and storage. J. Appl. Bacteriol. **46**, 407-419

BARNES, E. M., IMPEY, C. S., and COOPER, D. M. (1980): Manipulation of the crop and intestinal flora of the newly hatched chick. Am. J. Cl. Nutr. **33**, 2426-2433

BARNES, E. M. (1986): Anaerobic bacteria of the normal intestinal microflora of animals. Soc. Appl. Bacteriol. Symp. Ser. **13**, 225-238

BARRIERE, J.C., BERTHAUD, N., BEYER, D., DUTKA-MALEN, S., PARIS, J.M. and DESNOTTES, J.F. (1998): Recent developments in streptogramin research. Curr. Pharm. Des. **4**, 155-180

BARRIGA, A., ROMAGUERA, C. and VILAPLANA, J. (1992): Contact dermatitis from avoparcin. Contact Dermatitis **27**, 115

BARROW, P.A. (1989): Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by experimentally infected chickens. Epidemiol. Infect. **102**, 239-252

BARROW, P.A., SMITH, H.W. and TUCKER, J.F. (1984): The effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by chickens experimentally infected with natural sources of salmonella organisms. J. Hyg. (Lond.) **93**, 439-444

BARROW, P.A. (1998): Use of virginiamycin as a growth promoter. Vet. Rec. **143**, 483-484

BARTALOS, J., SZAILER, R., und SZEMERÉDI, G. (1976): Durch Clostridium perfringens bedingte nekrotische Darmveränderung beim Geflügel. Ung. Agr. Rdsch. **4**, 24

BARTLEY, E.E. (1983): Effect of lasalocid or monensin on legume or grain (feedlot) bloat. J. Animal. Sci. **56**, 1400-1406

BARTOV, I., and JENSEN, L.S. (1980): Effect of dietary ingredients on monensin toxicity in chicks. Poult. Sci. **59**, 1818-1823

BARTOV, I. (1987): Effect of dietary fat and protein levels on monensin toxicity in broiler chicks. Poult. Sci. **66**, 1385-1391

BARTOV, I. (1992a): Lack of the effect of dietary energy-to-protein ratio and energy concentration on the respons of broiler chickens to virginiamycin. Brit. Poult. Sci. **33**, 381-391

BARTOV, I. (1992b): Effect of energy concentration and duration of feeding on the response of broiler chicks to growth promoters. Brit. Poult. Sci. **33**, 1057-1068

BARTOV, I. (1994): Effect of growth promoters on monensin toxicity in broiler chicks. Br. Poult. Sci. **35**, 123-133

BARZAGHI, G., CERLETTI, C., and DE GAETANO, G. (1988): Phospholipase C from Clostridium perfringens induces human platelet aggregation in plasma. Thromb. Haemost. **59**, 236-239

BATES J., JORDENS, Z. and SELKON, J.B. (1993): Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. Lancet **342**, 490-491

BATES, J., JORDENS, J.Z. and GRIFFITHS, D.T. (1994): Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. J. Antibiotic. Chemother. **34**, 507-514

BATES, J. (1997): Epidemiology of vancomycin-resistance enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. J. Hosp. Infect. **37**, 89-101

BEDRNÍK, P (1983): Evaluation of sensivity of coccidia to ionophores. Arch. Geflügelkd. **47**, 129-133

BEDRNÍK, P., JURKOVIC, P., SEVCIK, B., FIRMANOVÁ, A., and KUCERA, J. (1985): Sensitivity of czechoslovak field isolates of Eimeria tenella to monensin, lasalocid and arpinocid. Arch. Geflügelk. **49**, 1-6

BEDRNÍK, P., JURKOVIC, P., FIRMANOVÁ, A., and KUCERA, J. (1987): The effect of ionophore anticoccidial agents on coccidia isolated in field conditions 1984-1985 Vet. Med. (Praha) **32**, 731-739 (Abstr.)

BEDRNÍK, P., JURKOVIC, P., KUCERA, J., and FIRMANOVÁ, A. (1989): Cross resistance to the ionophorous polyether anticoccidial drugs in Eimeria tenella isolates from Czechoslovakia. Poult. Sci. **68**, 89-93

BEHR, K.P., LÜDERS, H., GLÜNDER, G. und FRIEDRICHS, M. (1988): Narasin-Intoxikation bei Puten. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **95**, 107-111

BEISEL, W. R. (1987): The effects of infection on growth. in: Symposium Beltsville Agricult. Res. Center (BARC), Beltsville (Maryland) 1987.

BELAY, T. and TEETER, R.G. (1995): Virginiamycin and caloric density effects on compensatory gain, carbon-nitrogen balance and protein and fat accretion in broilers following heat-distress exposure. Poult. Sci. **74**, Suppl. 1, 197

BELAY, T. and TEETER, R.G. (1996): Virginiamycin and caloric density effects on live performance, blood serum metabolite concentration and carcass composition of broilers reared in thermoneutral and cycling ambient temperature. Poult. Sci. **75**, 1383-1392

BENKIRANE, A. et AMGHAR, S. (1990): (In vitro antibiosensitivity of different strains of Mycoplasma capricolum).(frz.) Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop. **43**, 453-455 (Abstr.)

BENNETTS (1930): Bacillus welchii and bowel lesions with special reference to a case of coccidiosis. Austr. Vet. J. **6**, 153. zit. nach KÖHLER, B. (1974 b)

BENNO, Y., ENDO, K., SHIRAGAMI, N., and MITSUOKA, T. (1988a): Susceptibility of fecal anaerobic bacteria from pigs and chickens to five polyether antibiotics for growth promotion. Jpn. J. Vet. Sci. **50**, 783-790

BENNO, Y., ENDO, K., and MITSUOKA, T. (1988b): Isolation of fecal Clostridium perfringens from broiler chickens and their susceptibility to eight antimicrobial agents for growth promotion. Jap. J. Vet. Sci. **50**, 832-834

BERG, D.H., and HAMILL, R.L. (1978): The isolation and characterization of narasin, a new polyether antibiotic. J. Antibiot. (Tokyo) **31**, 1-6

BERGAN, T. (1984): Pathogenicity of anaerobic bacteria. Scand. J. Gastroenterol. **91** Suppl., 1-11

BERGER, H., SHARKEY, D.L. and GALE, G.O. (1988): Evaluation of the efficacy of maduramicin ammonium in combination with roxarsone and avoparcin in caged broiler chickens. Br. Poult. Sci. **29**, 435-438

BERGERO, D., ROMBOLI, I., SACCHI, P., TURI, R.M. and LADETTO, G. (1993): The use of virginiamycin and flavomycin in diets for muscovy ducklings. Arch. Geflügelk. **57**, 131-135

BERNIER, G., and FILION, R. (1971): Necrotic enteritis in broiler chickens. J. Am. Vet. Med. Ass. **158**, 1896-1897

BERNIER, G., PHANEUF, J.-B., et FILON, R. (1974a): Entérite nécrotique chez le poulet de gril. I. Aspect clinico-pathologique. Can. J. Comp. Med. **38**, 280-285

BERNIER, G., FILON R., MALO, R., et PHANEUF, J.-B. (1974b): Entérite nécrotique chez le poulet de gril. II. Charactères des souches de Clostridium perfringens isolées. Can. J. comp. Med. **38**, 286-291

BERNIER, G., PHANEUF, J.-B, et FILON, R. (1977): Necrotic enteritis in broiler chickens. III. Study of the factors favouring the multiplication of Clostridium perfringens and the experimental transmission of the disease. Can J. comp. Med. **41**, 112-116

BERTSCHINGER, H.U. (1983): Gedanken zur zukünftigen Anwendung antimikrobieller Stoffe aus der Sicht des Mikrobiologen. Schweiz. Arch. Tierheilk. **125**, 267-273

BEST, P. (1997): European battle rages. Feed Internat., Nov. 1997, 8-11

BEZERRA, P.S., DRIEMEIER, D., LORETTI, A.P., RIET-CORREA, F., KAMPHUES, J. and DE BARROS, C.S. (1999): Monensin poisoning in Brazilian horses. Vet. Hum. Toxicol. **41**, 383-385

BfT (1997a): Archiv Schwerpunktthemen: Leistungsfördernde Futterzusatzstoffe. Bft: „Fragen und Antworten". Bundesverband für Tiergesundheit, Bonn, 01.05.1997 [URL: http://www.bft-online.de/d300.htm]

BfT (1997b): Presseinformation: Antibiotika müssen sachgerecht und gezielt eingesetzt werden. [URL: http://bft-online.de/pm971030.htm]

BfT (1998a): Presseinformation: EU-Verbot weiterer antibiotischer Leistungsförderer in der Tierhaltung fachlich nicht gerechtfertigt. [URL: http://bft-online.de/pm980700.htm]

BfT (1998b): Stellungnahme des Bundesverbandes für Tiergesundheit zur Expertenanhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages (23.06.98): 'Konsequente Verringerung des Einsatzes von Antibiotika in der Tierhaltung für eine wirksame Gesundheitsvorsorge beim Menschen' (BT-Drucksache 13/6553).
[URL: http://bft-online.de/pm98000.htm]

BIAVASCO, F., GIOVANETTI, E., MIELE, A., VIGNAROLI, C., FACINELLI, B. and VARALDO, P.E. (1996): In vitro conjugative transfer of vanA vancomycin resistance between enterococci and listeria of different species. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **15**, 50-59

BICKEL, H. (1983): Wachstumsfördernde antimikrobielle Stoffe.
Schweiz. Arch. Tierheilk. **125**, 275-279

BICKFORD, A. A. (1971): Pathologic Characterization of clostridial infections in chickens.
J. Am. Vet. Med. Ass. **158**, 1897

BIELY, J. (1973): Monensin in broiler rations. Avian Dis. **17**, 362-368

BIRCH, A.W. and ROBINSON, J.A. (1995): Genetics and Biochemistry of Antibiotic Production. Chapter 16. Polyethers. Biotechnol. Series **28**. 443-476

BIRD, H.D. (1968): Effectiveness of antibiotics in broiler feeds. Worlds Poult. Sci. J. **24**, 309-312

BLAHA, T., ERLER, W. and BURCH, D.G. (1987): Swine dysentery control in the German Democratic Republic and the suitability of injektions of tiamulin for the programme.
Vet. Rec. **121**, 416-419

BLANKENSHIP, L. C., CRAVEN, S. E., LEFFLER, R. G., and CUSTER, C. (1988): Growth of Clostridium perfringens in cooked chili during cooling.
Appl. And Environment. Microbiol. **54**, 1104-1108

BÖHNEL, H. (1988): Die Toxine der Clostridien. J. Vet. Med. B. **35**, 29-47

BÖHNEL, H., PAWELZIK, B. und SCHAPER, R. (1989): Untersuchungen zur saisonalen Toxigenität verschiedener Kulturpflanzen für Clostridien im Zusammenhang mit dem sogenannten Wildsterben. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. **102**, 310-317

BOETHIUS, J., RYDQVIST, B.MÖLLBY, R., and WALDSTRÖM, T. (1973): Effect of a highly purified phospholipase C on some electrophysiological properties of the frog muscle fibre membrane. Life Sci. **13**, 171-176

BOLDER, N.M., WAGENAAR, J.A., PUTIRULAN, F.F., VELDMAN, K.T. and SOMMER, M. (1999): The effect of flavophospholipol (Flavomycin) and salinomycin sodium (Sacox) on the excretion of Clostridium perfringens, Salmonella enteritidis, and Campylobacter jejuni in broilers after experimental infection. Poult. Sci. **78**, 1681-1689

BOORMANN, K.N. (1987): Mode of action of gut-active (antibiotic) performance promoters.
in: 6th European Symposium on Poultry Nutrition, Königslutter 1987.
Proceedings, D12-D20

BORRIELLO, S.P., LARSON, H. E., WELCH, A. R., BARCLAY, F., STRINGER, M. F., and BARTHOLOMEW, B. A. (1984): Enterotoxigenic Clostridium perfringens: a possible cause of antibiotic-associated diarrhoea. Lancet **1** (8372), 305-307

BORRIELLO, S. P. (1995): Clostridial disease of the gut. Clin. Infect. Dis. **20** Suppl. 2, 242-250

BRADLEY, R.E. and RADHAKRISHNAN, C.V. (1973): Coccidiosis in chickens: obligate relationship between Eimeria tenella and certain species of cecal microflora in the pathogenesis of the disease. Avian Dis. **17**, 461-476.

BRANTON, S. L., REECE, F. N., and W. M. HAGLER Jr. (1987) Influence of a wheat diet on mortality of broiler chickens associated with necrotic enteritis. Poult. Sci. **66**, 1326-1330

BRANTON, S.L., LOTT, B.D., THORNTON, D.T., MASLIN, W.R., POTE, L., KEIRS, R., and LATOUR, M.A. (1995): The effect of added ground wood shavings on necrotic enteritis intestinal lesions in broilers. Poult. Sci. **74** Suppl. 1, 111

BRANTON, S.L., LOTT, B.D., DEATON, J.W., MASLIN, W.R., AUSTIN, F.W., POTE, L., KEIRS, R., LATOUR, M.A., and Day, E.J. (1997): The effect of added complex carbohydrates or added dietary fiber on necrotic enteritis lesions in broiler chickens. Poult. Sci. **76**, 24-28

BRAUNIUS, W.W. (1983): Epidemiology of Eimeria in broiler flocks and the effect of anticoccidial drugs on the economic performance. Avian Pathol. **12**, 23-33

BRAUNIUS, W.W. (1985): Ionophorus anticoccidial drugs in coccidiosis control. World Poult. Sci. Ass. J. **41**, 198-209

BRAUNIUS, W.W. (1986): Epidemiology of Eimeria in broilers in relation to anticoccidial drugs. Arch. Geflügelk. **50**, 88-93

BRAUNIUS, W.W. (1989): Intoxicatie door ionofore anticoccidia bij pluimvee. Tijdschr. Diergeneeskd. **114**, 933-938

BRAUNIUS, W. W. and LITJENS, J. B. (1984): Coccidiosis during the rearing of broiler breeding stock in Limburg. Tijdschr. Diergeneeskd. **109**, 394-401

BRENES, A., TREVINO, J., CENTENO, C., and YUSTE, P. (1989): Influence of peas (Pisum sativum) as a dietary ingredient and flavomycin supplementation on the performance and intestinal microflora of broiler chicks. Br. Poult. Sci. **30**, 81-89

BRENNAN, J.J., RADU, J., BARNUM, D.A., CARRIER, D., KELLY, J. and KILMER, B. (1996): Efficiacy of zinc bacitracin and bacitracin methylene disalicylate for prevention of necrotic enteritis in broiler chickens. Poult. Sci. **75** Suppl. 1, 283

BRIGDEN, J. I., and RIDDEL, C. (1975): A survey of mortality in four broiler flocks in western Canada. Can.Vet. J. **16**, 194-200

BROUSSARD, C. T., HOFACRE, C. L., PAGE, R. K., and FLETCHER, O. J. (1986): Necrotic enteritis in cage-reared commercial layer pullets. Avian Dis. **30**, 617-619

BULLNER, N.B. and HAMPSON, D.J. (1994): Antimicrobial susceptibility testing of Serpulina hyodysenteriae. Aust. Vet. J. **71**, 211-214

BUNYAN, J., JEFFRIES, L., SAYERS, J.R., GULLIVER, A.L. and COLEMAN, K. (1977): Antimicrobial substances and chick growth promotion: the growth-promoting activities of antimicrobial substances, including fifty-two used either in therapy or as dietary additives. Br. Poult. Sci. **18**, 283-293

BURESH, R.E., MILES, R.D. and HARMS, R.H. (1985a): Influence of virginiamycin on phosphorus utilization by broiler chicks. Poult. Sci. **64**, 757-758

BURESH, R.E., MILES, R.D. and HARMS, RH. (1985b): Influence of virginiamycin on energy utilization when turkey poults were fed ad libitum or restricted. Poult. Sci. **64**, 1041-1042

BURESH, R.E., HARMS, R.H. and MILES, R.D. (1986): A differential response in turkey poults to various antibiotics in diets designed to be deficient or adequate in certain essential nutrients. Poult. Sci. **65**, 2314-2317

BUSCH, M. (1982): Vorkommen, Nachweis und Bedeutung von Futtermittelkontaminationen durch Clostridien. Literaturuntersuchungen. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BUTAYE, P., DEVRIESE, L.A. and HAESEBROUCK, F. (1999): Phenotypic distinction in Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis strains between susceptibility and resistance to growth-enhancing antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. **43**, 2569-2570

BUZZETTI, F., EISENBERG, F., GRANT, H.N., KELLER-SCHIERLEIN, W., VOSER, W. and ZÄHNER, H. (1968): Metabolites of microorganisms. LXIII. Avilamycin. Experentia **24**, 320-323

CALLENDER, M.E. and SHUMARD, R.F. (1973): Effects of monensin on development of immunity to coccidiosis. Poult. Sci. **52**, 2007

CARAFFINI, S., ASSALVE, D., STINGENI, L. and LISI, P. (1994): Tylosin, an airborne contact allergen in veterinarians. Contact Dermatitis **31**, 327-328

CARDONA, C.J., GALEY, F.D., BICKFORD, A.A., CHARLTON, B.R., and COOPER, G.L. (1993): Skeletal myopathy produced with experimental dosing of turkeys with monensin. Avian Dis. **37**, 107-117

CASEWELL, M.W. (1999): Antimicrobial resistance in humans and animal food additives in perspective. In: FEDESA (1999): Industry Press Kit „Antibiotics and Animals". [URL: http://fedesa.be/inh_kit.htm]

CATHERMANN, D.R., SZABO, J., BATSON, D.B., CANTOR, A.H., TUCKER, R.E. and MITCHELL, G.E. Jr. (1991): Metabolism of narasin in chicken and japanese quails. Poult. Sci. **70**, 120-125

CATO, E. P., GEORGE, W. L., and FINEGOLD, S. M. (1986): Genus Clostridium Prazmowski. in: Bergey`s Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 2. Verlag Williams and Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney. 1141-1199

CAVAZZONI, V., ADAMI, A. and CASTROVILLI, C. (1998): Performance of broiler chickens with Bacillus coagulans as probiotic.Br. Poult. Sci. **39**, 526-529

CHAPMAN, H.D. (1976): Eimeria tenella in chickens: studies on resistance to the anticoccidial drugs monensin and lasalocid. Vet. Parasitol. **2**, 187-196

CHAPMAN, H.D. (1979): Studies on the sensitivity of recent field isolates of Eimeria maxima to monensin. Avian Pathol. **8**, 181-186

CHAPMAN, H.D. (1982): The sensitivity of field isolates of Eimeria acervulina type to monensin. Vet. Parasitol. **9**, 179-183

CHAPMAN, H.D. (1984): Eimeria tenella: experimental development of resistance to monensin in chicken. Parasitology **89**, 9-16

CHAPMAN, H.D. (1986): Isolates of Eimeria tenella: studies on resistance to ionophorus anticoccidial drugs. Res. Vet. Sci. **41**, 281-282

CHAPMAN, H.D., and SHIRLEY, M.W. (1989): Sensitivity of field isolates of Eimeria species to monensin and lasalocid in the chicken. Res. Vet. Sci. **46**, 114-117

CHAPMAN, H.D. (1994): Sensitivity of field isolates of Eimeria to monensin following the use of a coccidiosis vaccine in broiler chickens. Poult. Sci. **73**, 476-478

CHAPMAN, H.D., and HACKER, A.B. (1994): Sensitivity of field isolates of Eimeria from two broiler complexes to anticoccidial drugs in the chicken. Poult. Sci. **73**, 1404-1408

CHAPMAN, M.E., CHAPMAN, H.D., WIDEMAN, R.F., HUFF, W.E. HACKER, A.H., RATH, N.C., and BALOG, J.M. (1995): Does pulmonary hypertension syndrome (ascites) occur more frequently in broilers medicated with monensin? Poult. Sci. **74**, 1591-1596

CHESSON, A. (1991): Use of bacteria in disease control and growth promotion in pigs and poultry. in: Antibacterials and Bacteria, Hannover 1991. Summaries of seminar lectures.

CHRISTIE, P.J., DAVIDSON, J.N., NOVICK, R.P. and DUNNY, G.M. (1983): Effects of tylosin feeding on the antibiotic resistance of selected gram-positive bacteria in pigs. Am. J. Vet. Res. **44**, 126-128

CHRISTMAS, R.B. and HARMS, R.H. (1984): Factors affecting monensin-related appetite depression. 1. Influence of breed of bird on respons to diets containing various levels of monensin. Poultr. Sci. **63**, Suppl. 1, 12 (Abstr.)

CLARKE, M.L., DIAZ, M., GUILLOTEAU, B., HUDD, P.L., and TOKER, J.W. (1974): European field evaluation of monensin, a new anticoccidial agent. Avian Pathol. **3**, 23-35

CLASSEN, H.G. (1986): Leistungsförderer in der Tierproduktion: Einflüsse auf die Qualität dee erzeugten Lebensmittel. VDLUFA-Schriftenreihe **20**, Kongreßband 1986, 139-154

COATES, M. E., DAVIES, M. K., and KON, S. K. (1955): The effect of antibiotics on the intestine of the chick. Brit. J. Nutr. **9**, 110-119

COATES, M.E. (1962): The value of antibiotics for growth of poultry. in: WOODBINE, M. (Hrsg.): Antibiotics and Agriculture. Butterworth, London. 203-213

COATES, M.E., FULLER, R., HARRISON, G.F., LEV, M. and SUFFOLK, S.F. (1963): A comparison of the growth of chicks in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. Brit. J. Nutr. **17**, 141-150

COATES, M. E. and JAYNE-WILLIAMS, D. J. (1966): Current views on the role of the gut flora in nutrition of the chicken. in: HORTON-SMITH, C. and AMOROSO, E. C. (Hrsg.): Physiology of the domestic fowl. Oliver and Boyd, Edingburgh. 181-188

COATES, M. E., COLE, C. B., FULLER, R., HOUGHTEN, S. B. and YOKOTA, H. (1981): The gut microflora and the uptake of glucose from the small intestine of the chick. Poultr. Sci. **22**, 289-294

COCITO, C., DI GIAMBATTISTA, M., NYSSEN, E. and VANNUFFEL, P. (1997): Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. **39**, Suppl. A, 7-13

COHEN, M.L. (1992): Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antibiotic era. Science **257**, 1050-1055

COLOE, P. J., BAGUST, T. J., and IRELAND, L. (1984): Development of the normal gastrointestinal microflora of specific pathogen-free chickens. J. Hyg. Lond. **92**, 79-87

COLE, C. B., and FULLER, R. (1984): Bile acid deconjugation and attachement of chickens gut bacteria: their possible role in growth depression. Brit. Poult. Sci. **25**, 227-231

COOK, R.R. (1999): Feed additives in Europe. Poultry Internat. **38** (8), 32-38

COOPER, A.C., FULLER, J.R., FULLER, M.K., WHITTLESTONE, P. and WISE, D.R. (1993): In vitro activity of danofloxacin, tylosin and oxytetracycline against mycoplasmas of veterinary importance. Res. Vet. Sci. **54**, 329-334

CORMICAN, M.G., ERWIN, M.E. and JONES, R.N. (1997): Avoparcin, a glycopeptide used in animal foods: antimicrobial spectrum and potency tested against human isolates from the United States. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **29**, 241-248

CORRIER, D. E., HARGIS, B. M., HINTON, A. Jr., and DELOACH, J. R. (1993): Protective effect of used poultry litter and lactose in the feed ration on Salmonella enteritidis colonization of leghorn chicks and hens. Avian Dis. **37**, 47-52

CORRIER, D. E., NISBET, D. J., SCANLAN, C. M., HOLLISTER, A. G., and DELOACH, J. R. (1995a): Control of Salmonella typhimurium colonization in broiler chicks with a continuous-flow characterized mixed culture of cecal bacteria. Poult. Sci. **74**, 916-924

CORRIER, D. E., NISBET, D. J., SCANLAN, C. M., HOLLISTER, A. G., CALDWELL, D. J., THOMAS, L. A., HARGIS, B. M., TOMKINS, T., and DELOACH, J. R. (1995b): Treatment of commercial broiler chickens with a characterized culture of cecal bacteria to reduce salmonellae colonization. Poult. Sci. **74**, 1093-1101

COULIER, M. (1991): Recent insights in the mode of action of subtherapeuthic dosage of antibiotics. in: Antibacterials and Bacteria, Hannover 1991. Summaries of seminar lectures.

COWEN, B. S., SCHWARTZ, L. D., WILSON, R. A., and AMBRUS, S. I. (1987): Experimentally induced necrotic enteritis in chickens. Avian Dis. **31**, 904-906

CRAENE, A. and VIAENE, J. (1992): Economic effects of technology in agriculture. Do performance enhancers for animals benefit consumers? Faculty of Agricultural Science, Department of Agro-Marketing, University of Ghent, Belgium.
zit. nach ROSEN, G.D. (1995)

CRAVEN, S.E., STERN, N.J., COX, N.A., BAILEY, J.S. and BERRANG, M. (1999): Cecal carriage of Clostridium perfringens in broiler chickens given mucosal starter culture.
Avian Dis. **43**, 484-490

CUMMINGS, T.S., KLEVEN, S.H. and BROWN, J. (1986): Effect of medicated feed on tracheal infection and population of Mycoplasma gallisepticum in chickens.
Avian Dis. **30**, 580-584

CYGAN, Z. (1987): (Necrotic enteritis of broilers.) (pol.) Med. Vet. (Warzawa) **43**, 391-394

CZARNECKI, C.M. (1990): Effect of including lasalocid or monensin singly or in combination with furazolidone on the growth and feed consumption of turkey poults.
Res. Vet. Sci. **49**, 256-260

CZECZULIN, J. R., COLLIE, R. E. and MCCLANE, B. A. (1996): Regulated expression of Clostridium perfringens enterotoxin in naturally cpe-negative type A, B, and C isolates of Clostridium perfringens. Infect. Immun. **64**, 3301-3309

DAFWANG, I.I., BIRD, H.R. and SUNDE, M.L. (1984): Broiler chick growth response to antibiotics 1981-1982. Poult. Sci. **63**, 1027-1032

DAFWANG, I.I., COOK, M.E., SUNDE, M.L., and BIRD, H.R. (1985): Bursal, intestinal, and spleen weights and antibody response of chicks fed subtherapeuthic levels of dietary antibiotics. Poultry Sci. **64**, 634-639

DAFWANG, I.I., COOK, M.E. and SUNDE, M.L. (1987): Interaction of dietary antibiotic supplementation and stocking density on broiler chick performance and immune respons.
Br. Poult. Sci. **28**, 47-55

DAMRON, B.C., HARMS, R.H., ARAFA, A.S., and JANKY, D.M. (1977): The effect of dietary lasalocid or monensin in the presence of roxarsone and graded methionine levels on broiler performance and processing characters. Poult. Sci. **56**, 1487-1491

DANESE, P., ZANCA, A. and BERTAZONNI, M. G. (1994): Occupational contact dermatitis from tylosin. Contact Dermatitis **30**, 122-123

DAS, B.C., GUPTA, G.N. and PHUKAN, A. (1997a): Experimental production and treatment of necrotic enteritis in fowl. Indian J. Poult. Sci. **32**, 59-66

DAS, I., FRAISE, A. and WIESE, R. (1997b): Are glycopeptide-resistand enterococci in animal a threat to human beings? Lancet **349**, 997-998

DAVIS, C. (1983): Narasin toxicity in turkeys. Vet. Rec. **113**, 627

DAY, R. M., and THOMAS, O. P. (1980): Growth depression of chicks fed a crude rye extract containing pectin substances. Poultr. Sci. **59**, 2754-2759

DESCHEEMAEKER, P.R., CHAPELLE, S., DEVRIESE, L.A., BUTAYE, P., VANDAMME, P. and GOOSSENS, H. (1999): Comparison of glycopeptide-resistant Enterococcus faecium isolates and glycopeptide resistance genes of human and animal origins. Antimicrob. Agents Chemother. **43**, 2032-2037

DEVRIESE, L. A., HOMMEZ, J., WIJFELS, R., and HAESEBROUCK, F. (1991): Composition of the enterococcal and streptococcal intestinal flora of poultry. J. Appl. Bacteriol. **71**, 46-50

DEVRIESE, L.A., DAUBE, G., HOMMEZ, J. and HAESEBROUCK, F. (1993): In vitro susceptibility of Clostridium perfringens isolated from farm animals to growth-enhancing antibiotics. J. Appl. Bact. **75**, 55-57

DEVRIESE, L.A., IEVEN, M., GOOSENS, H., VANDAMME, P., POT, B., HOMMEZ, J. and HAESEBROUCK, F. (1996): Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. Antimicrob. Agents Chemother. **40**, 2285-2287

DIENER, M., EGLEME, C., and RUMMEL, W. (1991): Phospholipase C-induced anion secretion and its interaction with carbachol in the rat colonic mucosa. Eur. J. Pharmacol. **200**, 267-276

DI GAMBATTISTA, M., CHINALI, G. and COCITO, C. (1989): The molecular basis of the inhibitory activities of type A and type B synergimycins and related antibioics on ribosomes. J. Antimicrob. Chemother. **24**, 485-507

DÖLL, W. (1973): Untersuchung über die DNase-Bildung von Clostridien. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A **224**, 115-119

DOMEL, G., MÖBIUS, G. und BERNDT, H. (1997): Biometrie. Vorlesungs- und übungsbegleitende Materialien. Leipzig, Univ., veterinärmed. Fak., 5. Aufl., 32

DONNELLY, J.P., VOSS, A., WITTE, W. and MURRAY, B.E. (1996): Does the use in animals of antimicrobial agents, including glycopeptide antibiotics, influence the efficacy of antimicrobial therapy in humans. J. Antimicrob. Chemother. **37**, 389-390

DONOHO, A.L. (1984): Biochemical studies on the fate of monensin in animals and the environment. J. Anim. Sci. **58**, 1528-1539

DORN, P., WEBER, R. und WEIKEL, J. (1983): Intoxikation durch gleichzeitige Verabreichung von Chloramphenicol und Monensin bei Puten. Prakt. Tierarzt **64**, 240-243

DROUAL, R., SHIVAPRASAD, H. L., and CHIN, R. P. (1994): Coccidiosis and Necrotic Enteritis in Turkeys. Avian Dis. **38**, 177-183

DROUAL, R., FARVER, T. B., and BICKFORD, A. A. (1995): Relationship of sex, age, and concurrent intestinal disease to necrotic enteritis in turkeys. Avian Dis. **39**, 599-605

DROUMEV, D. (1983): Review of antimicrobial growth promoters available. Vet. Res. Commun. **7**, 85-99

DUNCAN, C. L., SUGIYAMA, H., and STRONG, D. H. (1968): Rabbit ileal loop response to strains of Clostridium perfringens. J. Bacteriol. **95**, 1560-1566

DUNCAN, C. L., and STRONG, D. H. (1969): Ileal loop fluid accumulation and production of diarrhoe in rabbits by cell free products of Clostridium perfringens. J. Bacteriol. **100**, 86-94

DUNCAN, C. L., STRONG, D. H., and SEBALD, M. (1972): Sporulation and enterotoxin production by mutants of Clostridium perfringens. J. Bacteriol. **110**, 378-391

DUNCAN, C. L. (1973): Time of enterotoxin formation and release during sporulation of Clostridium perfringens type A. J. Bacteriol. **113**, 923-936

DUNLOP, W.R. (1971): Enteritis - Prevention and Control. Feed Management, Dez. 1971.

DUPONT, H.L. and STEELE, J.H. (1987): Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. Rev. Infect. Dis. **9**, 447-460

DUTTA, G.N. and DEVRIESE, L.A. (1980): Susceptibility of Clostridium perfringens of animal origin to fifteen antimicrobial agents. J. Vet. Pharmacol.Ther. **3**, 227-236

DUTTA, G.N. and DEVRIESE, L.A. (1981): Macrolid-lincosamin-streptogramin resistance patterns in Clostridium perfringens from animals. Antimicrob. Agents Chemother. **19**, 274-278

DUTTA, G.N. and DEVRIESE, L.A. (1982a): Resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics in enterococci from the intestines of animals. Res. Vet. Sci. **33**, 70-72

DUTTA, G.N. and DEVRIESE, L.A. (1982b): Susceptibility of fecal streptococci of poultry origin to nine growth-promoting agents. Appl. Environ. Microbiol. **44**, 832-837

DUTTA, G.N., DEVRIESE, L.A., and VAN ASSCHE, P.F. (1983): Susceptibility of clostridia from farm animals to 21 antimicrobial agents including some used for growth promotion. J. Antimicrob. Chemother. **12**, 347-356

DUTTA, G.N. and DEVRIESE, L.A. (1984): Observations on the in vitro sensitivity and resistance of gram-positive intestinal bacteria of farm animals to growth promoting antimicrobial agents. J. Appl. Bacteriol. **56**, 117-123

DYKSTRA, D. D., and REID, W. M. (1978a): Effects of anaerobic bacteria on Eimeria tenella infection in bacteria-free, monofloral, and conventional chickens. Poult. Sci. **57**, 85-89

DYKSTRA, D.D., and REID, W.M. (1978b): Monensin, Eimeria tenella infection, and effects on the bacterial populations in the ceca of gnotobiotic chickens. Poult. Sci. **57**, 398-402

DZAPO, V. und REINER, G. (1991): Zur nutritiven Wirkung von Avilamycin in der Schweine-Aufzucht und Schweinemast. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **98**, 341-343

ELAM, J.F., JACOBS, R.L., TIDWELL, W.L., GEE, L.L., AND COUCH, J.R. (1953): Possible mechanism involved in growth-promoting responses obtained from antibiotics. J. Nutr. **49**, 307-317

ELAM, J. F., JACOBS, R. L., FOWLER, J., and COUCH, J. R. (1954): Effect of dietary Clostridia upon growth-promoting response of penicillin. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **85**, 645-648

ELSASSER, T.H. (1984): Potential interactions of ionophorus drugs with divalent cation and their function in the animal body. J. Anim. Sci. **59**, 845-853

ELEANZER, T. H., and HARREL, J. S. (1976): Clostridium perfringen infection in turkey poults. Avian Dis. **20**, 774-776

ELWINGER, K. and TEGLÖF, B. (1991): Performance of broiler chickens as influenced by a dietary enzyme complex with and without antibiotic supplementation. Arch. Geflügelk. **55**, 69-73

ELWINGER, K., SCHNEITZ, C., BERNDTSON, E., FOSSUM, O., TEGLÖF, B. and ENGSTRÖM, B. (1992a): Factors affecting the incidence of necrotic enteritis, caecal carriage of Clostridium perfringens and bird performance in broiler chicks. Acta Vet. Scand. **33**, 369-378

ELWINGER, K., ENGSTRÖM, B., BERNDTSON, E., FOSSUM, O., and TEGLÖF, B. (1992b): The effect of Narasin on Clostridium perfringens in caeca and the occurrence of necrotic enteritis in broiler chickens.
in: XIX World`s Poultry Congress, Amsterdam 1992. Proceedings, 580-584

ELWINGER, K., ENGSTRÖM, B., BERNDTSON, E., FOSSUM, O. and TEGLÖF, B. (1993): Effect of avotan (avoparcin) and maxus (avilamycin) on the cecal growth of Clostridium perfringens and the occurrence of necrotic enteritis in broilers. Dept. of Animal Nutrition and Management, The Swedish University of Agricultural Science, Uppsala, Sweden.

ELWINGER, K., BERNDTSON, E., ENGSTRÖM, B., FOSSUM, O. and WALDENDTEDT, L. (1998): Effect of antibiotic growth promoters and anticoccidials on growth of Clostridium perfringens in the caeca and on performance in broiler chickens.
Acta Vet. Scand. **39**, 433-441

ENTEL, H.J. (1986): Futtermittelrechtliche Zulassung und Überwachung von Leistungsförderern in der Tierproduktion. VDLUFA-Schriftenreihe **20**, Kongreßband 1986, 155-171

ERMAKOVA, M.P., BAKULIN, I. N. und SERGEEVA, T. I. (1984): Morfologicheskoe i gistokhimicheskoe izuchenie deistviia nativnogo enterotokisnia Clostridium perfringens tipa A na modeli pereviazannoi petli podvzdoshnoi kishki krolika.
Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. **7**, 106-110 (Abstr.)

ESTRADA-CORREA, A. E., and TAYLOR, D. J. (1989): Porcine Clostridium perfringens type A spores, enterotoxin and antibody to enterotoxin. Vet. Rec. **124**, 606-610

EYSSEN, H. and DE SOMER, P. (1963): The mode of action of antibiotics in stimulating growth of chicks. J. Exp. Med. **117**, 127-138

EYSSEN, H., and DE SOMER, P. (1967): Effect of antibiotics on growth and nutrient absoption of chicks. Poult.Sci. **46**, 313-323

EYSSEN, H. (1973): Die Gnotobiologie der Nichtwiederkäuer.
In: GIESECKE, D. und HENDERICKX, H. K. (1973). zit. nach SCHULZE, F. (1987)

FABER, VON H. (1964): Worlds Poult. Sci. J. **20**, 175. zit. nach KÖHLER, B. (1977)

FAIRLEY, C., CHANTER, D.O., MCALLISTER, A., ROBERTS, N.L. and SMITH, H. (1985): Effect of avoparcin interaction with anticoccidial compounds on the Growth and carcase composition of broilers. Brit. Poult. Sci. **26**, 465-471

FÉBEL, H., ROMVÁRY, A., ZSOLNAI-HARCZI, I. and HUZÁR, S. (1995): Effect of avoparcin on rumen fermentation and duodenal nutrient flow in sheep. Acta Vet. Hung. **43**, 229-246

FEDESA (1998): In-feed antibiotic ban not based on science. Press Release, 14. Dez. 1998.
[URL: http://fedesa.be/PressRelease/PR_141298.html]

FEDESA (1999a): Industry Press Kit „Antibiotics and Animals".
[URL: http://fedesa.be/inh_kit.htm]

FEDESA (1999b): Public health is protected with the use of antibiotics in animals.
Press Release, 26. März 1999.
[URL: http://fedesa.be/PressRelease/PR_260399.html]

FEIGHNER, , S.D. and DASHKEVICZ, M.P. (1987): Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, feed efficiency, and bacterial cholyltaurin hydrolase activity. Appl. Environ. Microbiol. **53**, 331-336

FESIK, S.W., ARMITAGE, I.M., ELLESTAD, G.A. and MCGAREN, W.J. (1984): Nuclear magnetic resonance studies on the antibiotic avoparcin, conformational properties in relation to antibacterial activity. Mol. Pharmacol. **25**, 275-280

FEUERPFEIL, I., LÓPEZ-PILA, J., SCHMIDT, R., SCHNEIDER, E. und SZEWZYK, R. (1999): Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt. Bundesgesunheitsbl. **42**, 37-50

FICKEN, M.D., WAGES, D.P., and GONDER, E. (1989): Monensin toxicity in turkey breeder hens. Avian Dis. **33**, 186-190

FITZ-COY, S.H. and EDGAR, S.A. (1984): Effect of four anticoccidial drugs on different stages of chicken Eimeria. Poultr. Sci. **63** Suppl. 1, 18

FITZ-COY, S.H., and EDGAR, S.A. (1992): Pathogenicity and control of Eimeria mitis infections in broiler chickens. Avian Dis. **36**, 44-48

FLACHOWSKY, G., RICHTER, G.H., OCHRIMENKO, W.I. und MATTHEY, M. (1990): Untersuchungen zum Einfluss von Avoparcin auf scheinbare Verdaulichkeit, Kennzahlen der Pansenfermentation sowie Mast- und Schlachtleistung wachsender Rinder. Arch. Tierernähr. **40**, 991-1004

FOLZ, S.D., LEE, B.L., NOWAKOWSKI, L.H., and CONDER, G.A. (1988): Anticoccidial evaluation of halofuginone, lasalocid, maduramicin, monensin and salinomycin. Vet. Parasitol. **28**, 1-9

FOSSUM, O., SANDSTEDT, K. and ENGSTRÖM, B. E. (1988): Gizzard erosions as a cause of mortality in White Leghorn chickens. Avian Pathol. **17**, 519-525

FOSTER, W.H. and STEVENSON, M.H. (1983): The interaction of food additives and protein content in broiler diets. br. Poult. Sci. **24**, 455-462

FRAME, D. D., and BICKFORD, A. A. (1986): An outbreak of coccidiosis an necrotic enteritis in 16-week-old cage-reared layer replacement pullets. Avian Dis. **30**, 601-602

FRIEBEN, W. R., and DUNCAN, C. L. (1973): Homology between enterotoxin and spore structural protein in Clostridium perfringens type A. Eur. J. Biochem. **39**, 339-401

FRIGG, M., BROZ, J., and WEBER, E. (1983): Compatibility studies of ionophore anticoccidials with various antibiotics and chemotherapeutics in broiler chicks. Arch. Geflügelkd. **47**, 213-220

FROETSCHEL, M.A., CROOM, W.J. Jr., GASKINS, H.R., LEONARD, E.S. and WHITACRE, M.D. (1983): Effects of avoparcin on ruminal propionate production and amino acid degradation in sheep fed high and low fiber diets. J. Nutr. **113**, 1355-1362

FUJII, Y., NOMURA, S., OSHITA, Y., and SAKURAI, J. (1986): Excitatory effect of Clostridium perfringens alpha toxin on the rat isolated aorta. Br. J. Pharmacol. **88**, 531-539

FUJII, Y., SHIROTANI, M., and SAKURAI J. (1987): Effect of Cl. perfr. alpha-toxin an the isolated intestine of the rat. Japan. J. Med. Sci. Biol. **40**, 206-207

FUJII, Y., and SAKURAI, J. (1989): Contraction of the rat isolated aorta caused by Clostridium perfringens alpha toxin (phospholipase C): evidence for the involvement of arachidonic acid metabolism. Br. J. Pharmacol. **97**, 119-124

FUKATA, T., HADATE, Y., BABA, E., UEMURA, T., and ARAKAWA, A. (1988): Influence of Clostridium perfringens and its toxin in germ-free chickens. Res. Vet. Sci. **44**, 68-70

FUKATA, T., HADATE, Y., BABA, E., and ARAKAWA, A. (1991): Influence of bacteria on Clostridium perfringens infections in young chickens. Avian Dis. **35**, 224-227

FULLER, R., and TURVEY, A. (1971): Bacteria associated with the intestinal wall of fowl (Gallus domesticus). J. Appl. Bacteriol. **34**, 617-622

FULLER, R., and COATES, M. E. (1983): Influence of the intestinal microflora on nutrition. In: FREEMANN, B.M. (Hrsg.): Physiology and Biochemistry of the Domenstic Fowl. Academic Press, London. 51-61

FULLER, R. (1984): Microbial activity in the alimentary tract of birds. Proc. Nutr. Soc. **43**, 55-61

FULLER, R. (1985): Intestinal bacteria - passengers or partners? Nutr. Health. **3**, 241-246

FULLER, R. (1989): Probiotics in man and animal. A review. J. Appl. Bacteriol. **66**, 365-378

GARD, D.I., SCHLEGEL, B.F., WEYMOUTH, D.K., and RATHMACHER, R.P. (1975): Effect of monensin and dietary protein on broiler growth, feathering and anticoccidial efficacy. Poult. Sci. **54**, 1764-1765

GARDINER, M. R. (1967): Clostridial infections in poultry in western Australia. Austr. Vet. J. **43**, 359-360

GAUTSCH, S., BECKMANN, G., AMTSBERG, G., DIECKMANN, M. und DEEGEN, E. (1993): Untersuchungen zum Vorkommen und zur Bedeutung von enterotoxinbildenden Clostridium-perfringens-Stämmen im Darmkanal von Pferden. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. **106**, 1-6

GAZDZINSKI, P., and JULIAN, R. J. (1992): Necrotic Enteritis in Turkeys. Avian Dis. **36**, 792-798

GEORGE, B. A., QUARLES, C. L., and FAGERBERG, D. J. (1982): Virginiamycin effects on controlling necrotic enteritis in chickens. Poult. Sci. **61**, 447-450

GERLACH, H. (1994): Funktion und Entwicklung der autochthonen Darmflora beim Wirtschaftsgeflügel. Tierärztl. Prax. **22**, 141-145

GIBSON, R. G., and WANG, X. (1994): Regulatory effects of bifidobacteria on growth of other colonic bacteria. J. Appl. Bacteriol. **77**, 412-420

GILL, C. and BEST, P. (1998): Antibiotic resistance in USA: Scientists to look more closely. Feed Internat., Aug. 1998, 16-17

GLÁVITS, R., SZABÓ, E. und RÁTZ, F. (1986): Sajátságos vörösvérsejt-elváltozással járo májgyulladás elhalásos bélgyulladásos csirkeállományokban. Magyar Állatorvosok Lapja **41**, 539-541

GLÁVITS, R., RÁTZ, F., SZABÓ, E., and SZENTMIKLOSSY, E. (1989): Observations on the pathomorphology of necrotic enteritis in chickens. Magyar Állatorvosok Lapja **44**, 133-140

GLÜNDER, G. (1989): Vorkommen von Escherichia coli, Aeromonas hydrophila, Plesiomonas shigelloides und Clostridium perfringens in der Darmflora von Graureihern (Ardea cinerea). J. Vet. Med. B. **36**, 217-225

GOLDNER, S. B., SOLBERG, M., JONES, S., and POST, L. S. (1986): Enterotoxin synthesis by nonsporulating cultures of Clostridium perfringens. Appl. Environ. Microbiol. **52**, 407-412

GOODRICH, R.D., GARRETT, J.E., GAST, D.R., KIRICK, M.A., LARSON, D.A., and MEISKE, J.C. (1984): Influence of monensin on the performance of cattle. J. Anim. Sci. **58**, 1484-1498

GOODWIN, M. A., COOPER, G. L., BROWN, J., BICKFORD, A. A., WALTMAN, W. D., and DICKSON, T. G. (1991): Clinical, pathological, and epizootiological features of long-segmented filamentous organisms (bacteria, LSFOs) in the small intestines of chickens, turkeys, and quails. Avian Dis. **35**, 872-876

GOOSENS, H. (1998): Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the USA and Europe. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. **19**, 546-551

GOSSLING, J. (1989): Genus Gemmiger. in: STALEY, J. T., BRYANT, M. P., PFENNIG, N. and HOLT, J. G. (Hrsg.): Bergey`s Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 3. Williams and Wilkins, Baltimore. 1971-1973

GOULD, G. W., ABEE, T., GRANUM, P. E., and JONES, M. V. (1995): Physiology of food poisoning microorganisms and the major problems in food poisoning control. Int. J. Food Microbiol. **28**, 121-128

GRÄFE, U., SCHLEGEL, R. und BERGHOLZ, M. (1984): Polyether-Antibiotika. Pharmazie **10**, 661-670

GRANUM, P. E., WHITAKER, J. R., and SKJELKVALE, R. (1981): Trypsin activation of enterotoxin from Clostridium perfringens type A. Biochim. Biophys. Acta **668**, 325-332

GRANUM, P. E., TELLE, W., OLSVIK, Ø., and STAVN, A. (1984): Enterotoxin formation by Clostridium perfringens during sporulation and vegetative growth. Int. J. Food Microbiol. **1**, 43-49

GRANUM, P. E. (1990): Clostridium perfringens toxins involved in food poisoning Int. J. Food Microbiol. **10**, 101-112

GREGORY, D.G., EDWARDS, W.C., and STAIR, E.L. (1992): A case of monensin poisoning in ostriches. Vet. Hum. Toxicol. **34**, 247

GREIFE, H.A. und BERSCHAUER, F. (1988): Leistungsförderer in der Tierproduktion: Stand und Perspektiven. Übers. Tierernährg. **16**, 27-78

GREUEL, E. (1992): Kokzidiosen. in: HEIDER, G. und MONREAL G. (Hrsg.): Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart. Bd. 2, 365-395

GRIZARD, D. and BARTHOMEUF, C. (1999): Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents: mode of production and beneficial effects on animal and human health. Reprod. Nutr. Dev. **39**, 563-588

GROPP, J. (1986): Leistungsförderer: Wirkung und Einsatz beim Nutztier. VDLUFA-Schriftenreihe **20**, Kongreßband 1986, 99-137

GROPP, J. und SCHUHMACHER, A. (1994): Leistungsvermittler und Enzyme im europäischen Umfeld. Tagung der Eidg. Forschungsanstalt für viehwirtschaftliche Produktion, Posieux.

GÜRTLER, H. (1989): Die Physiologie der Verdauung und Resorption. Die Verdauung beim Geflügel. in: KOLB, E. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. Fischer Verlag, Jena. 5. Aufl., Bd. 1, 342-348

GUSTAFSON, C. and TAGESSON, C. (1990): Phospholipase C from Clostridium perfringens stimulates phospholipase A2-mediated arachidonic acid release in cultured intetinal epithelial cells (INT 407). Scand. J. Gastroenterol. **25**, 363-371

GUSTAFSON, C., KALD, B., SJODAHL, R., and TAGESSON, C. (1991): Phospholipase C from Clostridium perfringens stimulates formation and release of platelet-activating factor (PAF-acether) in cultured intestinal epithelial cells (INT 407). Scand. J. Gastroenterol. **26**, 1000-1006

GUSTAFSON, R.H., BECK, J.R. and KOBLAND, J.D. (1982): The influence of avoparcin on the establishment of salmonella in chickens. Zbl. Vet. Med. B **29**, 119-128

GUSTAFSON, R.H. and KOBLAND, J.D. (1984): Factors influencing salmonella shedding in broiler chickens. J. Hyg. (Lond.) **92**, 385-394

GUSTAFSON, R.H. and BOWEN, R.E. (1997): Antibiotic use in animal agriculture. J. Appl. Microbiol. **83**, 531-541

HAAGSMA, J. (1991): Pathogenic anaerobic bacteria and the environment. Rev. Sci. Tech. **10**, 749-64

HALAMA, A. K. (1973): Muskelmagenulzera der Jungmasthühner - ein Ernährungsschaden? Wien. tierärztl. Mschr. **60**, 103-106

HALVORSON, D.A., VAN DIJK, C., and BROWN, P. (1982): Ionophore toxicity in turkey breeders. Avian Dis. **26**, 634-639

HAMDY, A. H., THOMAS, R. W., KRATZER, D. D., and DAVIS, R. B. (1983): Lincomycin dose response for treatment of necrotic enteritis in broilers. Poult. Sci. **62**, 585-588

HAMMERUM, A.M., JENSEN, L.B. and AARESTRUP, F.M. (1998): Detection of the satA gene and transferability of virginiamycin resistance in Enterococcus faecium from food-animals. FEMS Microbiol. Lett. **168**, 145-51

HANNAN, P.C., BHOGAL, B.S. and FISH, J.P. (1982): Tylosin tartrat and tiamulin effects on experimental piglet pneumonia induced with pneumonic pig lung homogenate containing mycoplasma, bacteria and viruses. Res. Vet. Sci. **33**, 76-88

HANNAN, P.C., WINDSOR, H.M. and RIPLEY, P.H. (1997): In vitro susceptibilities of recent field isolates of Mycoplasma hyopneumoniae and Mycoplasma hyosynoviae to valnemulin (Econor), tiamulin, and enrofloxacin and the in vitro development of resistance to certain antimicrobial agents in Mycoplasma hyopneumoniae. Res. Vet. Sci. **63**, 157-160

HANRAHAN, L.A., CORRIER, D.E., and NAGI, S.A. (1981): Monensin toxicosis in broiler chickens. Vet. Pathol. **18**, 665-671

HARLAND, J. (1999): Cheep food imports, soft markets. Feed Internat., September 1999, 8 - 10

HARMS, R.H., RUIZ, N. and MILES, R.D. (1986): Influence of virginiamycin on broilers fed four levels of energy. Poult. Sci. **65**, 1984-1986

HARMS, R.H., RUIZ, N., and BURESH, R.E. (1989): Influence of monensin and salinomycin on the performance of broiler chicks. Poult. Sci. **68**, 86-88

HARRIS, R. W., SIMS, P. J., and TWETEN, R. K. (1991): Evidence that Clostridium perfringens theta-toxin induces colloid-osmotic lysis of erythrocytes. Infect. Immun. **59**, 2499-2501

HARRY, E. G., and HEMSLEY, L. A. (1965): The association between the precence of septicemic strains of Escherichia coli in the respiratory and intestinal tract of chickens and the occurence of coli septicemia. Vet. Rec. **77**, 35-40

HARRY, E. G., and TUCKER, J. F. (1976): The effect of orally administered histamine on weight gain and development of gizzard lesions in chicks. Vet. Rec. **99**, 206-207

HARTMANN, W. (1992): Krankheitsresistenz. In: HEIDER, G. und MONREAL, G. (Hrsg.): Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart. Bd. 1, 133-157

HARVEY, R.G. (1996): Tylosin in the treatment of canine superficial pyoderma. Vet. Rec. **139**, 185-187

HATHEWAY, C. L. (1990): Toxigenic clostridia. Clin. Microbiol. Rev. **3**, 66-98

HAYES, P.W., GUSTAFSON, R.H., LOTGERING, F.K. and MUDD, A.J. (1996): Does the use in animals of antimicrobial agents, including glycopeptide antibiotics, influence the efficacy of antimicrobial therapy in humans. J. Antimicrob. Chemother. **37**, 390-392

HE, W. M., LIU, H. J., MA, X. F., and ZHAO, L. S. (1981): (Diagnosis of necrotic enteritis in chicks.) (chin.). Chinese Journal of Veterinary Medicine (Zhongguo Shouvi Zazhi) **7**, 18-19. Ref. in: Vet. Bull. **52**, 3770

HEIN, H., and TIMMS. L. (1972): Bacterial flora in the alimentary tract of chickens infected with Eimeria brunetti and in chickens immunized with Eimeria maxima and cross-infected with Eimeria brunetti. Exp. Parasitol. **31**, 188-193

HELMBOLDT, C. F., and BRYANT, E. S. (1971): The pathology of necrotic enteritis in domestic fowl. Avian Dis. **15**, 775-780

HELMUTH, R. (1998): Molekulare Mechanismen der Resistenz und ihrer Ausbreitung am Beispiel der Salmonellose. 8. Herbstsymposium: Antibiotika und Resistenzproblematik, AfT und ATF, veterinärmed. Fakultät, Universität Leipzig.

HELMUTH, R. (1999): Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin. Bundesgesunheitsbl. **42**, 26-34

HELMUTH, R. and PROTZ, D. (1997): How to modify conditions limiting resistance in bacteria in animals and other reservoirs. Clin. Infect. Dis. **24** Suppl. 1, S136-S138

HENNESSEY, T.D., and EDWARDS, J.R. (1972): Antibacterial properties of quindoxin: a new growth promoting agent. Vet. Rec. **90**, 187-191

HENNIG, A., LÜDKE, H., MEIXNER, B., SCHÖNE, F. und SCHULZE, J. (1987): Zur Bedeutung einer stabilen Magen-Darm-Flora beim wachsenden Tier. Nahrung **31**, 469-476

HENRY, P.R., AMMERMAN, C.B. and MILES, R.D. (1986): Influence of virginiamycin and dietary manganese on performance, manganese utilisation and intestinla tract weight of broilers. Poult. Sci. **65**, 321-324

HENRY, P.R., AMMERMAN, C.B., CAMPBELL, D.R., and MILES, R.D. (1987): Effect of antibiotics on tissue trace mineral concentration and intestinal tract weight of broiler chicks. Poult. Sci. **66**, 1014-1018

HEREDIA, N. L., LABBE, R. G., RODRIGUEZ, M. A., and GARCIA-ALVARADO, J. S. (1991): Growth, sporulation and enterotoxin production by Clostridium perfringens type A in the presence of human bile salts. FEMS Microbiol. Lett. **68**, 15-21

HILBRICH, P. und TRAUTWEIN, G. (1980): Tiamulin-Monensin-Interaktion beim Huhn. Prakt. Tierarzt **61**, 262-265

HILL, K. J. (1983): in FREEMAN, B. M. (Hrsg.): Physiology and Biochemistry of the Domenstic Fowl. Academic Press, London. 39-49

HINTON, M., AL-CHALABY, Z.A. and LINTON, A.H. (1986): The influence of dietary protein and antimicrobial feed additives on salmonella carriage by broiler chickens. Vet. Rec. **119**, 495-500

HINTON, M. (1988): Salmonella colonization in young chickens given feed supplemented with the growth promoting antibiotic avilamycin. J. Vet. Pharmacol. Therap. **11**, 269-275

HOBBS, B. C., SMITH, M. E., OAKLEY, C. L., WARRACK, G. H., and CRUICKSHANK, C. J. (1953): Clostridium welchii food poisonig. J. Hyg. Camb. **51**, 75-101

HOFACRE, C.L., FROYMAN, R., GAUTRIAS, B., GEORGE, B., GOODWIN, M.A. and BROWN, J. (1998): Use of Aviguard and other intestinal bioproducts in experimental Clostridium perfringens-associated necrotizing enteritis in broiler chickens. Avian Dis. **42**, 579-584

HOFSHAGEN, M. and KALDHUSDAL, M. (1992): Barley inclusion and avoparcin supplementation in broiler diets. 1. Effect on small intestine bacteria flora and performance. Poult. Sci. **71**, 959-969

HOFSHAGEN, M., and STENWIG, H. (1992): Toxin production by Clostridium perfringens isolated from broiler chickens and capercaillies (Tetrao urogallus) with and without necrotizing enteritis. Avian Dis. **36**, 837-843

HOLMBERG, T., WIERUP, M. and ENGSTROM, B. (1984a): The effect of feeding diets containing avoparcin and monensin on the occurrence of Salmonella in caecum and liver in experimentally infected chickens. Poult. Sci. **63**, 1144-1148

HOLMBERG, S.D., OSTERHOLM, M.T., SENGER, K.A. and COHEN, M.L. (1984b): Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. N. Engl. J. Med. **311**, 617-622

HOROVITZ, C.T., AVIDAR, Y., BOGIN, E., SHLOSBERG, A., SHKAP, I., WEISMAN, Y., and EGYED, M.N. (1988): Enzyme profile in blood and tissues of chickens fed various levels of monensin. Zbl. Vet. Med. A **35**, 473-480

HORROX, N.E. (1980): Monensin-tiamulin interaction risk to poultry. Vet. Rec. **106**, 278

HOWARTH, F. and POULTER, D. (1996): Vancomycin resistance: time to ban avoparcin. Lancet **347**, 1047

HOWELL, J., HANSON, J., ONDERKA, D., and HARRIES, W.N. (1980): Monensin toxicity in chickens. Avian Dis. **24**, 1050-1053

HUHTANEN, C. N., and PENSACK, J. M. (1965): The development of of the intestinal flora of the young chick. Poult. Sci. **44**, 825-830

HUME, M. E., KUBENA, L. F., BEIER, R. C., HINTON, A. Jr., CORRIER, D. E., and DELOACH, J. R. (1992): Fermentation of [14C] lactose in broiler chicks by cecal anaerobes. Poult. Sci. **71**, 1464-1470

IKE, Y., TANIMOTO, K., OZAWA, Y., NOMURA, T., FUJIMOTO, S. and TOMITA, H. (1999): Vancomycin-resistant enterococci in imported chickens in Japan. Lancet **353**, 1854

IMPEY, C.S., MEAD, G.C., and GEORGE, S.M. (1982): Competitive exclusion of Salmonella from chick caecum using a defined mixture of bacteria isolates from the caecal microflora of an adult bird. J. Hyg. Lond. **89**, 479-490

INAMOTO, T., TAKAHASHI, H., YAMAMOTO, K., NAKAI, Y. and OGIMOTO, K. (1994): Antibiotic susceptibility of Mycoplasma hyopneumoniae isolated from swine. J. Vet. Med. Sci. **56**, 393-394

ISGRIGG, W. N., and TRAMMEL, J. H. (1975): The effect of zinc bacitracin on broiler performance in the presence of various anticoccidial agents. Poultry Sci. **54**, 1777

IZAT, A.L., COLBERG, M., REIBER, M.A., ADAMS, M.H., SKINNER, J.T., CABEL, M.C., STILBORN, H.L. and WALDROUP, P.W. (1990): Effects of different antibiotics on perfrormance, processing characteristics and parts yield of broiler chickens. Poult. Sci. **69**, 1787-1791

IZQUIERDO, O.A., PARSONS, C.M. and BAKER, D.H. (1987): Lysine and sulfur amino acid utilization in Eimeria acervulina-infected chicks as affected by narasin. Poult. Sci. **66**, 1652-1659

JAMROZ, D., KIRCHGESSNER, M., WILICZKIEWICZ, A., ORDA, J. und SKORUPINSKA, J. (1995a): Zur Ausscheidung und Retention von Stickstoff und zur Aminosäuren-Verdaulichkeit bei Mastküken unter einsatz von Avilamycin (Maxus) und unterschiedlichen Rohproteingehalten im Futter. Arch. Geflügelk. **59**, 152-157

JAMROZ, D., SKORUPINSKA, J., ORDA, J., WILICZKIEWICZ, A. und KIRCHGESSNER, M. (1995b): Zum einsatz von Avilamycin (Maxus) und Roxazyme in der Broilerfütterung. Arch. Geflügelk. **59**, 228-233

JANETSCHKE, P, MENGERT, U. und PAZOUT, V. (1989): Zur lebensmittelhygienischen Bedeutung von Clostridien. Mh. Vet. Med. **44**, 242-246

JASTRZEBSKI, T. und CYGAN, Z. (1969): Proteolytische Eigenschaften des Clostridium perfringens. Arch. exper. Vet. Med. **24**, 95-103

JEFFERS, T.K. (1978): E. tenella: sensitivity of recent field isolates of Eimeria maxima to monensin. Avian Dis. **22**, 157-161

JEFFERS, T.K., and BENTLEY, E.J. (1980): Monensin sensitivity of recent field isolates of turkey coccidia. Poult. Sci. **59**, 1722-1730

JEFFERS, T.K. (1981a): Sensitivity of field strains of coccidia to monensin: the first 10 years of drug exposure. Poult. Sci. **60**, 1675

JEFFERS, T.K. (1981b): Resistance and cross resistance studies with narasin, a new polyether anti coccidial drug. Avian Dis. **25**, 395-403

JEFFERS, T.K., TONKINSON, L.V. and CALLENDER, M.E. (1988a): Anticoccidial efficacy of narasin in battery cage trials. Poult. Sci. **67**, 1043-1049

JEFFERS, T.K., TONKINSON, L.V., CALLENDER, M.E., SCHLEGEL, B.F. and REID, W.M. (1988b): Anticoccidial efficacy of narasin in floor pen trials. Poult. Sci. **67**, 1050-1057

JEFFERS, T.K., TONKINSON, L.V., CAMP, L.J., MURPHY, C.N., SCHLEGEL, B.F., SNYDER, D.L. and YOUNG, D.C. (1988c): Field experience trials comparing narasin and monensin. Poult. Sci. **67**, 1058-1061

JEFFRIES, L., COLEMAN, K., and BUNYAN, J. (1977): Antimicrobial substances and chick growth promotion: comparative studies on selected compounds in vitro and in vivo. Br. Poult. Sci. **18**, 295-308

JESTIN, A., and POPOFF, M. R. (1987): Clostridium perfringens enterotoxin. Interest in studying diarrheic syndrom in fattening pigs. Rec. Med. Vét. **163**, 33-38

JERNIGAN, M. A., MILES, R. D. and ARAFA, A. S. (1985): Probiotics in poultry nutrition - a review. World`s Poult. Sci. J. **41**, 99-107

JOHANSSON, K. R., and SARLES, W. B. (1948): Bacterial population changes in the ceca of young chickens infected with Eimeria tenella. J. Bacteriol. **56**, 635-647

JOHNSON, D. C., and PINEDO, D. (1971): Gizzard erosion and ulceration in Peru broilers. Avian Dis. **15**, 835-837

JOHNSON, R.J., HERLUGSON, M.L., OJIKUTU, L.B., CORDOVA, G., DYER, I.A., ZIMMER, P. and DELAY, R. (1979): Effect of avoparcin and monensin on feedlot performance of beef cattle. J. Animal Sci. **48**, 1338-1342

JONES, M. J., and MURRAY, A. W. (1986): Effect of membrane perturbation on proteinkinase activation: treatment with exogenous phospholipase C decreases translokation of enzyme to cellular membranes. Biochem. Biophys. Res. Commun. **136**, 1083-1089

JONES, D.J., MOWREY, D.H., ANDERSON, D.B. and WELLENREITER, R.H. (1987): Effect of various levels of avilamycin on the performance of growing-finishing swine. J. Anim. Sci. **65**, 881-885

JONES, J.E., SOLIS, J., HUGHES, B.L., CASTALDO, D.J., and TOLER, J.E. (1990a): Reproduction responses of broiler-breeders to anticoccidial agents. Poult. Sci. **69**, 27-36

JONES, J.E., SOLIS, J., HUGHES, B.L., CASTALDO, D.J., and TOLER, J.E. (1990b): Production and egg-quality responses of White Leghorn layers to anticoccidial agents. Poult. Sci. **69**, 378-387

JONES, R.N., LOW, D.E. and PFALLER, M.A. (1999): Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **33**, 101-112

JORDAN, F.T. and HORROCKS, B.K. (1996): The minimum inhibitory concentration of tilmicosin and tylosin for Mycoplasma gallisepticum and Mycoplasma synoviae and a comparison of their efficacy in the control of Mycoplasma gallisepticum infections in broiler chicks. Avian Dis. **40**, 226-234

JORDAN, F.T., FORRESTER, C.A., RIPLEY, P.H. and BURCH, D.G. (1998): In vitro and in vivo comparisons of valnemulin, tiamulin, tylosin and lincomycin/spectinomycin against Mycoplasma gallisepticum. Avian Dis. **42**, 738-745

JYLLING and MØRCH (1969): Necrotic enteritis in chicken. World Veterinary Poultry Association (W.V.P.A.), IVth Congress, Beograd, 541-547, zit. nach MCKAY, W. M. (1970), KÖHLER, B. (1992)

KAEMMERER, K. und FINK, J. (1985): Untersuchungen der ionophoren Kokzidiostatika am Herzen des Huhnes. Dtsch. Tieräztl. Wschr. **85**, 216-220

KAEMMERER, K. und KIETZMANN, M. (1986a): Untersuchungen zu intermediären Effekten von oral verabreichten Zinkbacitracin. 1. Mitt.: Die Wirkung von Gewebshomogenaten von mit Bacitracin vorbehandelten Ratten auf die Eiweißsynthese bei Ratten. J. Vet. Med. A. **33**, 136-145

KAEMMERER, K. und KIETZMANN, M. (1986b): Untersuchungen zu intermediären Effekten von oral verabreichten Zinkbacitracin. 2. Mitt.: Die Wirkung von Bacitracin-Fraktionen auf die Eiweißsynthese bei Ratten. J. Vet. Med. A. **33**, 146-154

KAEMMERER, K. und KIETZMANN, M. (1986c): Eignen sich Oligopeptide zur Wachstumsförderung? - eine wissenschaftliche Betrachtung. Dtsch. tierärztl. Wschr. **93**, 359-361

KALDHUSDAL, M., and HOFSHAGEN, M. (1992): Barley inclusion and avoparcin supplementation in broiler diets. 2. Clinical, pathological, and bacteriological findings in a mild form of necrotic enteritis. Poult. Sci. **71**, 1145-1153

KALDHUSDAL, M., HOFSHAGEN, M., LOVLAND, A., LANGSTRAND, H. and REDHEAD, K. (1999): Necrotic enteritis challenge models with broiler chickens raised on litter: evaluation of preconditions, Clostridium perfringens strains and outcome variables. FEMS Immunol. Med. Microbiol. **24**, 337-343.

KAMIYA, T., KUBOTA, K., YAMAMOTO, K., KOMURO, M., KAKEFUDA, S., MURAKAMI, R., ICHIJO, G., and MIYOSHI, Y. (1987): Enterotoxigenicity and tetracyclin resistance of Clostridium perfringens isolated from chickens. Journal of Food Hygienic Society of Japan **28**, 175-179

KAMPHUES, J., MEYER, H., LIEBLER, E.M. und JOHANNSEN, A. (1990): Klinische Störungen bei Pferden nach Aufnahme Ionophore-haltigen Mischfutters. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 97, 537-539

KAMPHUES, J. (1998): Erfahrungen in Schweden seit dem Verbot antimikrobiell wirksamer Leistungsförderer als Futterzusatzstoffe. Prakt. Tierarzt **79**, 174-175

KANOE, M., and INOUE, S. (1990): Leukotoxic activity of Clostridium perfringens of equine origin. J. Vet. Med. B **37**, 257-260

KANTAS, D., VASSILOPOULOS, V., KYRIAKIS, S.C. and SAOULIDIS, K. (1998): A dose titration study onthe effect of virginiamycin on gilt/sow and piglet performance. Zentralbl. Veterinärmed. A **45**, 525-533

KARLSSON, T. and REID, W.M. (1978): Development of immunity to coccidiosis in chickens. Avian Dis. **22**, 487-495

KARLSON, P. (1988): Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Thieme Verlag, Stuttgart. 13. Aufl., 371-372

KATOH, T., SAKAI, J., OGATA, Y. and URUSHIYAMA, Y. (1996): Effekt of a combination of antimicrobial agent for the treatment of respiratory disease in cattle. J. Vet. Med. Sci. **58**, 783-785

KATSARAS, K., VERNERY, H. und HARTWIGK, H. (1974): Isolierung, Reinzüchtung und Differenzierung von Clostridium perfringens welchii (perfringens) aus stark kontaminierten Untersuchungsmaterial. Zbl. Vet. Med. B **21**, 280

KATSARAS, K. und HARTWIGK, H. (1976): Nachweismethoden der Toxine von Clostridium perfringens unter besonderer Berücksichtigung des Enterotoxins. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Ref. **249**, 97-111

KAUKAS, A., HINTON, M., and LINTON, A. H. (1986): Changes in the feacal enterococcal population of young chickens and its effect on the incidence of resistance to certain antibiotics. Lett. Appl. Microbiol. **2**, 5-8

KAYSER, F.H. (1993): Evolution of resistance in microorganisms of human origin. Vet. Microbiol. **35**, 257-267

KEMPF, I., OLLIVIER, C., GUITTET, M., MORIN, Y. et BENNEJEAN, G. (1989): Efficacite de la spiramycine et de la tylosine pour la prevention de la mycoplasmose chez des poussins experimentalement infectes par Mycoplasma gallisepticum. Pathol. Biol., Paris **37**, 560-564 (Abstr.)

KEMPF, I., GESBERT, F., GUITTET, M., BENNEJEAN, G. and COOPER, A.C. (1992): Efficacy of danofloxacin in the therapy of experimental mycoplasmosis in chicks. Res. Vet. Sci. **53**, 257-259

KESHAVARZ, K., and MCDOUGALD, L.R. (1982): Anticoccidial drugs: growth and performance depressing effects in young chickens. Poult. Sci. **61**, 699-705

KIETZMANN, M. (1985): Vergleichende Untersuchungen zur Verteilung und Ausscheidung von Tylosin unterschiedlicher Provenienzien. Dtsch. tierärztl. Wschr. **92**, 147-149

KIETZMANN, M. (1986): Aspekte der Wirkungsweise von Leistungsförderern. VDLUFA-Schriftenreihe **20**, Kongreßband 1986, 1-13

KIMURA, N., MIMURA, F., NISHIDA, S., KOBAYASHI, A., and MITSUOKA, T. (1976): Studies on the relationship between intestinal flora and cecal coccidiosis in chicken. Poultr. Sci. **55**, 1375-1383

KING, J.W. (1996): Vancomycin-resistant enterococci. Bug Bytes **2** [URL: http://www.ccm.lsumc.edu/bugbytes/]

KIRCHGESSNER, M., WINDISCH, W. und ROTH, F.X. (1994): Zum Effekt von Avilamycin und Tylosin auf die scheinbare Verdaulichkeit von Eisen, Zink, Kupfer, Mangan und Selen in der Anfangs- und Endmast von Schweinen. Arch. Tierernähr. **46**, 321-325

KIRCHGESSNER, M., WINDISCH, W. und ROTH, F.X. (1995): Zum Effekt von Avilamycin und Tylosin auf die umsetzbare Energie in der Anfangs- und Endmast von Schweinen. Arch. Tierernähr. **48**, 321-325

KIRST, H.A., WILD, G.M., BALTZ, R.H., HAMILL, R.L., OTT, J.L., COUNTER, F.T. and OSE, E.E. (1982): Structure-activity studies among 16-membered macrolide antibiotics related to tylosin. J. Antibiot. (Tokyo) **35**, 1675-1682. zit. nach KIETZMANN (1985)

KLAASEN, H. L., KOOPMANN, J. P., VAN DEN BRINK, M. E., BAKKER, M. H., POELMA, F. G., and BEYNEN, A. C. (1993): Intestinal, segmented, filamentous bacteria in a wide range of vertebrate species. Lab. Anim. **27**, 141-150

KLARE, I., HEIER, H., CLAUS, H., REISSBRODT, R. and WITTE, W. (1995a): vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from animal husbandry. FEMS Microbiol. Lett. **125**, 165-172

KLARE, I., HEIER, H., CLAUS, H., BOHME, G., MARIN, S., SELTMANN, G., HAKENBECK, R., ANTANASSOVA, V. and WITTE, W. (1995b): Enterococcus facium with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated fromm animal foodstuffs and faecal samples of humans in the communitiy. Microb. Drug Resist. **1**, 265-272

KLARE, I., BADSTUBNER, D., KONSTABEL, C., BOHME, G., CLAUS, H. and WITTE, W. (1999): Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. Microb. Drug Resist. **5**, 45-52

KLASING, K.C., LAURIN, D.E., PENG, R.K. and FRY, D.M. (1987): Immunologically mediated growth depression in chicks: influence of feed intake, corticosterone and interleukin-1. J. Nutr. **117**, 1629-1637

KLASING, K.C. (1988): Nutritional aspects of leucocytic cytokines. J. Nutr. **118**, 1436-1446

KLASING, C.K. and JOHNSTONE, B.J. (1991): Monokines in growth and development. Poult. Sci. **70**, 1781-1789

KLING, H., and QUARLES, C. (1995): Performance of broilers fed commonly used antibiotics in the presence of necrotic enteritis. Poult. Sci. **74** Suppl., 197

KÖHLER, B. und BAUMGART, W. (1970): Toxi-Infektionen durch Clostridium perfringens Typ A bei Greifvögeln. Mh. Vet. Med. **25**, 348-352

KÖHLER, B. (1971): Clostridium perfringens-Enterotoxämie bei landwirtschaftlichen Nutztieren. Teilabschlußbericht zum Forschungsauftrag IFID Dessau. zit. nach VISSIENNON, TH. (1990)

KÖHLER, B. (1973): Die durch Cl. perfringens verursachten Erkrankungen von Mensch und Tier und ihre Wechselbeziehungen. Zeitschr. ges. Hyg. Grenzgebiete **19**, 228-234

KÖHLER, B., MARX, G., KÖLBACH, S. und BÖTTCHER, E. (1974a): Untersuchungen zur nekrotisierenden Enteritis der Hühner. I. Mitteilung: Diagnostik und Bekämpfung. Mh. Vet. Med. **29**, 380-384

KÖHLER, B., KÖLBACH, S. und MEINE, J. (1974b): Untersuchungen zur nekrotisierenden Enteritis der Hühner. II. Mitteilung: Mikrobiologische Aspekte. Mh. Vet. Med. **29**, 385-391

KÖHLER, B., KÖLBACH, S., BAUMANN, G. und WODARRA, U. (1974c): Untersuchungen zur nekrotisierenden Enteritis der Hühner. III. Mitteilung: Serologische Identifizierung von Clostridium-perfringens-Stämmen verschiedener Herkunft. Mh. Vet. Med. **29**, 420-425

KÖHLER, B., VOGEL, K. und STAROST, P. (1977): Nekrotisierende und ulzerative Enteritis bei Hühnern der Mast- und Legerichtung unter den Bedingungen der industriemäßigen Geflügelproduktion. Mh. Vet. Med. **32**, 704-711

KÖHLER, B., VOGEL, K., WITTE, W. und KÜHN, H. (1983): Vergleich der Ursachen von Hospitalismus durch Clostridium perfringens, Staphylokokkus aureus und Salmonellen unter den Bedingungen der industriemäßigen Geflügelproduktion und Möglichkeiten ihrer Bekämpfung.
V. Internat. Leipziger Tierhyg.-Symposium, Sammelband der Vorträge, 226-242

KÖHLER, B., RICHTER, U., MOCHMANN, H. und WENDLAND, B. (1987): Tierexperimentelle Untersuchunegn mit *C. jejuni* und *C. coli* an Hühnerkücken.
Arch. exper. Vet. med. **41**, 37-50

KÖHLER, B. (1992): Clostridiosen. In: HEIDER, G. und MONREAL G. (Hrsg.): Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart. Bd 2, 195-236

KÖLBACH, S. (1975): Empfindlichkeit verschiedener Labor- und Nutztierarten gegenüber Cl. perfringens-Intoxikationen. Berlin, Humbold-Univ., veterinärmed. Fak., Diss.
zit. nach KÖHLER, B. (1992)

KONDO, F. (1988): In vitro lecithinase activity and sensitivity to 22 antimicrobial agents of Clostridium perfringens isolated from necrotic enteritis of broiler chickens.
Res. Vet. Sci. **45**, 337-340

KONDO, F. and TATEYAMA, S. (1990): In vitro activity of chloropolysporin-C, a new glucopeptide-group antibiotic, on Clostridium perfringens isolates and ist in vivo activity against Cl. perfringens and other intestinal microflora of the caeca of broiler chickens.
Res. Vet. Sci. **48**, 175-179

KOVALENKO, N. K., GOLOVACH, T. N. and KVASNIKOV, E. I. (1989): Lactic bacteria in the digestive tract of poultry. Mikrobiologia **58**, 137-143

KRESKEN, M., HAFNER, D. und VON ROSENSTIEL, N. (1999): Zeitliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Bakterienspezies in Mitteleuropa. Ergebnisse der Longitutinalstudie der Arbeitsgemeinschaft „Bakterielle Resistenzen“ der Paul-Ehrlicher-Gesellschaft e.V. aus den Jahren 1975-1995. Bundesgesunheitsbl. **42**, 17-25

KRINKE, A.L. and JAMROZ, D. (1996): Effects of feed antibiotic Avoparcin on organ morphology in broiler chickens. Poult. Sci. **75**, 705-710

KRÖGER, H. (1988): Leistungsförderer und Qualitätsfleischerzeugung.
Die Mühle und Mischfuttertechnik **126**, 527-528

KROKER, R. (1997): Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. Tylosin. in: LÖSCHER, W., UNGEMACH, F.R. und KROKER, R. (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey Verlag, Berlin, Hamburg. 233

KRUG, E. L., and KENT, C. (1984): Phosphplipase from Clostridium perfringens: preparation and characterisation of homogenous enzymes. Arch. Biochem. Biophys. **231**, 400-410

KRUSE, H., JOHANSEN, B.K., RORVIK, L.M. and SCHALLER, G. (1999): The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant Enterococcus species in Norwegian poultry and swine production. Microb. Drug Resist. **5**, 135-139

KUBENA, L. F., SADLER, C. R., HAYNES, R. L., VARDAMAN; T. H., and DEATON, J. W. (1976): Effect of fish and poultry byproducts on the small intestine and gizzard of broilers.
Poult. sci. **55**, 30-33

KVASNIKOV, E. I., SHISHLEVSKAIA, T. N. und KOVALENKO, N. K. (1983): Antagonisticheskaia aktivnost' molochnokislykh bakterii po otnosheniiu k vozbuditeliam kishechnykh zabolevanii domashnikh ptits. Mikrobiol. Zh. **45**, 27-32

KWATTRA, M. S., and CHAUDHURY, B. (1976): A presumptive diagnosis of avian necrotic enteritis in the fowl (Gallus gallus domesticus) from Assam (India). Avian Dis. **20**, 401-406

KYRIAKIS, S.C. (1989): The effect of avilamycin in the control of stress-induced post-weaning diarrhoea in piglets. J. Vet. Pharmacol. Ther. **12**, 296-301

KYRIAKIS, S.C., SARRIS, K., KRITAS, S.K., Saoulidis, K., TSINAS, A.C. and GIANNAKOPOULOS, C. (1995): The Effect of Salinomycin on the control of Cl. perfringens Type-A infection in growing pigs. J. Vet. Med. B **42**, 355-359

KYRIAKIS, S.C., SARRIS, K., KRITAS, S.K., TSINAS, A.C. and GIANNAKOPOULOS, C. (1996): Effect of salinomycin in the control of Clostridium perfringens type C infections in sucklings pigs. Vet. Rec. **138**, 281-283

LABBE , R. G. (1980): Relationship between sporulation and enterotoxin production in Clostridium perfringens type A. Food Technology **34**, 88-90

LACZAY, P., SIMON, F., MÓRA, Z. und LEHEL, J. (1989): Zur Kompatibilitat der neueren Ionophor-Antikokzidika mit anderen Chemotherapeutika bei Broilern. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **96**, 449-451

LACZAY, P., SIMON, F. und LEHEL, J. (1990a): Untersuchungen über den Einfluß von Monensin, Tiamulin bzw. der gleichzeitige Applikation der beiden Substanzen auf die mikrosomalen mischfunktionellen Oxygenasen und auf die Peroxidbildung bei Broilern. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **97**, 354-357

LACZAY, P., SIMON, F., MÓRA, ZS. und LEHEL, J.(1990b): Komparative Untersuchungen über die Verträglichkeit der ionophoren Antikokzidia mit Tiamulin bei Broilern. Arch. Geflügelk. **54**, 129-132

LACZAY, P., SIMON, F. und LEHEL, J. (1991a): Einfluß der gleichzeitigen Applikation von Monensin und Tiamulin auf die periphere Nerventätigkeit und das Elektrokardiogramm bei Broilern. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **98**, 306-310

LACZAY, P., DOBOS-KOVACS, M., LEHEL, J., and MÓRA, ZS. (1991b): Some biochemical, electrophisiolocic and morphologic characteristics of monensin-tiamulin interaction in broiler chicks. Acta Vet. Scand. **87** Suppl., 280-281

LANGSTON, V.C., GALEY, E., LOVELL, R., and BUCK, W.B. (1985): Toxicity and therapeutic use of monensin: A review. Vet. med. **80** (10), 75-84

LATINOVIC, V. (1983): The study of the characterisitcs of Clostridium perfringens strains isolated from the fattening chickens with enteritis. Vet. (Sarajevo) **32**, 267-275

LEBEK, G. (1970): Einflüsse der antibakteriellen Arzneimittel im Tierfutter und das Auftreten von antibiotika- und chemoresistenten, pathogenen Bakterien. Zbl. Vet. Med. B **17**, 103-115

LECHTENBERG, K.F., NAGARAJA, T.G. and CHENGAPPA, M.M. (1998): Antimicrobial susceptibility of Fusobacterium necrophorum isolated from bovine hepatic abscesses. Am. J. Vet. Res. **59**, 44-47

LECLERCQ, R. and COURVALIN, P. (1998): Streptogramins: an answer to antibiotic resistance in gram-positive bacteria. Lancet **352**, 591-592

LEESON, S., SUMMERS, J.D. and FERGUSON, A.E. (1980): Efficacy of avoparcin as a growth promoter for broiler chickens. Can. J. Anim. Sci. **60**, 275-279

LEESON, S. (1984): Growth and carcass characteristics of broiler chicken fed virginiamycin. Nutrition Reports Internat. **29**, 1383-1389

LEHEL, J., LACZAY, P., MORA, Z., and SEMJEN, G. (1995a): Toxicological studies on potentiated ionophores in chickens. I. Tolerance study. Acta Vet. Hung. **43**, 321-333

LEHEL, J., LACZAY, P., MORA, Z., and SEMJEN, G. (1995b): Toxicological studies on potentiated ionophores in chickens. II. Compatibility study. Acta Vet. Hung. **43**, 335-345

LEITNER, G., and HELLER, E. D. (1992): Colonization of Escherichia coli in young turkeys and chickens. Avian Dis. **36**, 211-220

LEV, M., and BRIGGS, C. A. E. (1956a): The gut flora of the chick. I. The flora of the new hatched chicks. J. Appl. Bacteriol. **19**, 36-45

LEV, M., and BRIGGS, C. A. E. (1956b): The gut flora of the chick. II. The establishment of the flora. J. Appl. Bacteriol. **19**, 224-233

LEV, M., BRIGGS, C. A. E., and COATES, M. E. (1956): Bacteriological studies of „infected" and „uninfected" chicks in relation to antibiotic growth stimulation. Nature **178**, 1125- 1126

LEV, M., and FORBES, M (1959): Growth response to dietary penicillin of germ-free chicks and of chicks with a definied intestinal flora. Brit. J. Nutr. **13**, 78-84

LEVY, S.B., FITZGERALD, G.B. and MACONE, A.B. (1976): Spread of antibiotic-resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man. Natur **260**, 40-42

LEVY, S.B. (1987): Antibiotic use for growth promotion in animals: ecologic and public health consequences. J. Food Protect. **50**, 616-620

LIN, M.Y. (1987): In vitro comparison of the activity of various antibiotics and drugs against new Taiwan isolates and standard strains of avian mycoplasma. Avian Dis. **31**, 705-712

LIU, C. (1982): Microbial aspects of polyether antibiotics: activity, production and biosynthesis. in: WESTLEY, J. (Hrsg.): Polyether antibiotics natural occuring acid ionophores. Marcel Dekker, New York. 43-102

LOCKE, D., BUSH, M. and CARPENTER, J.W. (1982): Pharmacokinetics and tissue concentrations of tylosin in selected avian species. Am. J. Vet. Res. **43**, 1807-1810

LONG, J. R. (1973): Necrotic enteritis in broiler chickens. I. A reviewof the literature and the prevalence of the disease in Ontario. Can. J. Comp. Med. **37**, 302-308

LONG, J. R. (1974): Studies on necrotic enteritis in broiler chickens with emphasis on the role of Clostridium perfringens. Diss. Abstr. Int. **35B**, 2503
Ref. in: Vet. Bull. **45**, 1901

LONG, J. R., and TRUSCOTT, R. B. (1976): Necrotic enteritis in broiler chickens. III. Reproduction of the disease. Can J. Comp. Med. **40**, 53-59

LONG, P.L., and JEFFERS, T.K. (1982): Studies on the stage of action of ionophorus antibiotics against Eimeria. J. Parasitol. **68**, 363-371

LONG, P.L., and KESHAVARZ, K. (1982): The effect od feeding variable concentrations of monensin on the control of coccidiosis. Poult. Sci. **61**, 1047-1051

LONG, P.L. (1984): Coccidiosis control: past, present and future. Br. Poult. Sci. **25**, 3-18

LONG, P.L., JOHNSON, J. and MCKENZIE, M.E. (1988): Anticoccidial activity of combinations of narasin and nicarbazin. Poult. Sci. **67**, 248-252

LOOKER, M. (1997): Antibiotic ban could hit feed industry. Feed Internat., Juni, 6

LOVLAND, A. and KALDHUSDAL, M. (1999): Liver lesions seen at slaughter as an indicator of necrotic enteritis. FEMS Immunol. Med. Microbiol. **24**, 345-351

LUND, S. (1987): Effect of antibiotics and enzymes in broiler. Norsk Landbruksforsking **1**, 65-73

MADEJ, J.A., MAZURKIEWICZ, M., KURYSZKO, J. and GAWEL, A. (1993): Histological and ultrastructural examination of muscels in broilers administered tiamulin together with ionophoric anticoccidials. Arch. Vet. Pol. **33**, 5-17

MAHE, S., GORTHIER, G., and DUCLUZEAU, R. (1986): Production of toxins by various strains of Clostridium in the digestive tract of gnotobiotic animals - effect of diet and associated flora. Microecology and Therapy **16**, 209-216

MANIE, T., KHAN, S., BROZEL, V.S., VEITH, W.J. and GOUWS, P.A. (1998): Antimicrobial resistance of bacteria isolated from slaughterd and retail chickens in South Africa. Lett. Appl. Microbiol. **26**, 253-258

MANNING, J.G. HARGIS, B.M., HINTON, A. JR., CORRIER, D.E., DELOACH, J.R., and CREGER, C.R. (1994): Effect of selected antibiotics and anticoccidials on Salmonella enteritidis cecal colonization and organ invasion in Leghorn chicks. Avian Dis. **38**, 256-261

MARCH, B.E., SOONG, R. and MACMILLAN, C. (1978): Growth rate, feed conversion and dietary metabolizable energy in response to virginiamycin supplementation of different diets. Polt. Sci. **57**, 1346-1350

MAROUNEK, M., and RADA, V. (1995): Susceptibility of poultry lactobacilli to ionophore antibiotics. Zentralbl. Veterinarmed. B. **42**, 193-196

MARTIN, G. und MEYER, H. (1994): Einfluß von Kokzidiostatika auf das Wachstumsvermögen und die Überlebensfahigkeit von Salmonella-Lebendimpfstoff-Keimen. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. **107**, 382-384

MATEOS, E., PIRIZ, S., VALLE, J., HURTADO, M. and VADILLO, S. (1997): Minimum inhibitory concentrations for selected antimicrobial agents against Fusobacterium necrophorum isolated from hepatic abscesses in cattle and sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther. **20**, 21-23

MATHIS, G.F., MCDOUGALD, L.R., and MCMURRAY, B. (1983): Drug sensitivity of coccidia from broiler breeder pullets and from broilers in the same integrated company. Avian. Dis. **28**, 453-459

MATTHES, S., LEUCHTENBERGER, W.-G. und LÖLIGER, H.Ch. (1982): Einfluß antibiotischer Futterzusätze auf die Darmflora und auf die Persistenz von Salmonellen bei Hühnerküken. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **89**, 19-22

MATTHEWS, J.O., WARD, T.L:, and SOUTHERN, L.L. (1997): Interactive effects of betaine and monensin in uninfected and Eimeria acervulina-infected chicks. Poult. Sci. **76**, 1014-1019

MAXEY, B. W., and PAGE, R. K. (1977): Efficiacy of lincomycin feed medication for the control of necrotic enteritis in broiler-type chickens. Poult. Sci. **56**, 1909-1913

MAYER, H (1989): Zu Fragen einer Gesundheitsgefährdung durch Clostridien in Tier- und Fleischknochenmehlen. Tierärztl. Umschau **44**, 651-656

MCCARTHY, D.O., KLUGER, M.J. and VANDER, A.J. (1985): Suppression of food intake during infection: is interleukin-1 involved? Am. J. Clin. Nutr. **42**, 1179-1182

McCLANE, B. A., WNEK, A. P., HULKOWER, K. I., and HANNA, P. C. (1988a): Divalent cation involvement in the action of Clostridium perfringens type A enterotoxin. Early events in enterotoxin action are divalent cation-independent. J. Biol. Chem. **263**, 2423-2435

McCLANE, B. A., HANNA, P. C., and WNEK, A. P. (1988b): Clostridium perfringens enterotoxin. Microb. Pathog. **4**, 317-323

McCLANE, B. A. (1992): Clostridium perfringens enterotoxin: structure, action and detection. Journal of Food Safety **12**, 237-252

McCLANE, B. A. (1994): Clostridium perfringens enterotoxin acts by producing small molecule permeability alterations in plasma membranes. Toxicology **28**, 43-67

McDONALD, C.L., KUEHNERT, M.J., TENOVER, F.C. and JARVIS, W.R. (1997): Vancomycin-resistant enterococci outside the health care setting: prevalence, sources, and public health. Emerg. Infect. Dis. **3**, 311-317

McDONEL, J. L. (1974): In vivo effects of Clostridium perfringens enteropathogenic factors on the rat ileum. Infect. Immun. **10**, 1156-1162

McDONEL, J. L. and DUNCAN, C. L. (1975): Histopathological effect of Clostridium perfringens enterotoxin in the rabbit ileum. Infect. Immun. **12**, 1214-1218

McDONEL, J. L. (1980): Clostridium perfringens toxins (type A, B, C, D, E). Pharmacol. Ther. **10**, 617-655

McDOUGALD, L.R., REID, W.M., TAYLOR, E.M., and MABON, J.L. (1972): Effects of anticoccidial and growth promoting agents on intestinal motility in broilers. Poult. Sci. **51**, 416-418

McDOUGALD, L.R. (1981): Anticoccidial drug resistance in the Southeastern United States: Polyether, ionophorus drugs. Avian Dis. **25**, 600-609

McDOUGALD, L.R., FULLER, L., and SOLIS, J. (1986): Drug sensitivity of 99 isolates of coccidia from broiler farms. Avian Dis. **30**, 690-694

McDOUGALD, L.R., DA SILVA, J.M., SOLIS, J., and BRAGA, M. (1987a): A survey of sensitivity to anticoccidial drugs in 60 isolates of coccidia from broiler chickens in Brazil and Argentina. Avian Dis. **31**, 287-292

McDOUGALD, L.R., WANG, G.T., KANTOR, S., SCHENKEL, R. and QUARLES, C. (1987b): Effect of maduramicin against ionophore-tolerant field isolates of coccidia in broilers. Avian Dis. **31**, 302-308

McDOUGALD, L.R., FULLER, A.L., and McMURRAY, B.L. (1990): An outbreak of Eimeria necatrix coccidiosis in breeder pullets: analysis of immediate and possible long-term effects on performance. Avian Dis. **34**, 485-487

McGAHREN, W.J., LEESE, R.A., BARBATSCHI, F., MORTON, G.O., and ELLESTAD, G.A. (1983): Components and degradation components of the Avoparcin complex. J. Antibiotics **36**, 1671-1682

McKAY, W. M. (1970): Increase in necrotic enteritis. Vet. Rec. **87**, 366

McKENZIE, M. E., COLNAGO, G. L., LEE, S. R., and LONG, P. L. (1987): Gut stasis in chickens infected with Eimeria. Poult. Sci. **66**,264-69

MCMANUS, M.C. (1997): Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. Am. J. Health-Syst. Pharm. **54**, 1420-1433

MCORIST, S., MORGAN, J., VEENHUIZEN, M.F., LAWRENCE, K. and KROGER, H.W. (1997): Oral administration of tylosin phosphate for treatment and prevention of proliferative enteropathy in pigs. Am. J. Vet. Res. **58**, 136-139

MCQUISTION, T.E. (1987): Efficacy of ionophorous anticoccidial drugs against coccidia in farm reared pheasants (Phasianus colchicus) from Illinois. Avian. Dis. **31**, 327-331

MEDREA, N., TIMOCEANU, V., CRAINICEANU, E., MIHAI, S. und PANAITESCU, S.(1991): Die Vergiftung der Hühner mit Monensin. Mh. Vet.-Med. **46**, 788-790

MEHLHORN, H., POOCH, H., and RAETHER, W. (1983): The action of polyether ionophorous antibiotics (monensin, salinomycin, lasalocid) on developmental stages of Eimeria tenella (Coccidia, Sporozoa) in vivo and in vitro: study by light and electron microscopy. Z. Parasitenkd. **69**, 457-471

MEINGASSNER, J.G., SCHMOOK, F.P., CZOK, R., and MIETH, H. (1979): Enhancement of the anticoccidial activity of polyether antibiotics in chicken by tiamuli. Poult. Sci. **58**, 308-313

MENKE, K.H. und KRAMPITZ, G. (1973): Antibiotikawirkung in nutritiver Dosierung. Übers. Tierernähr. **1**, 255-272

MERTZ, J.L., PELOSO, J.S., BARKER, B.J., BABBITT, G.E., OCCOLOWITZ, J.L., SIMSON, V.L. and KLINE, R.M. (1986): Isolation and structural identification of nine avilamycins. J. Antibiot. **39**, 877-887

METTE, H. (1980): Das Vorkommen von Clostridien in der Produktion der Tierkörperbeseitigung mit einem Beitrag zur Eignung von Selektivnährmedien zum Clostridiennachweis. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

MICHEL, M., DOMPMARTIN, A., SZCZURKO, C., CASTEL, B., MOREAU, A. and LEOY, D. (1996): Eczematous-like drug eruption induced by synergistins. Contact Dermatitis **34**, 86-87

MILANOVIC, A., BERGANOVIC, A. H., CAKLAVICA, F. (1981): Sulfidreduzierende Clostridien in Futter und Mischfutter. Vet. Clasnik. **35**: 237-244

MILES, R.D. and HARMS, R.H. (1984a): Evidence of enhanced sulfur amino acid utilization in broilers fed virginiamycin. Poult. Sci. **63** Suppl. 1, 26

MILES, R.D. and HARMS, R.H. (1984b): Influence of virginiamycin on broiler performance, uniformity and litter quality. Poult. Sci. **63** Suppl. 1, 26

MILES, R.D. JANKY, D.M. and HARMS, R.H. (1984): Virginiamycin and broiler performance. Poult. Sci. **63**, 1218-1221

MILES, R.D., JANKY, D.M. and HARMS, R.H. (1985): Virginiamycin and laying hen performance. Poult. Sci. **64**, 139-143

MILLER, C.R., PHILLIPS, J.R., FREE, S.M. and LANDIS, L.M. (1972): Virginiamycin for prevention of swine dysentery. Vet. Med. Small Anim. Clin. **67**, 1246-1248

MITSUI, K., MITSUI, N., and HASE, J. (1973): Clostridium perfringens exotoxins. II. Purification and some properties of theta-toxin. Jap. J. Exp. Med. **43**, 377-391

MÖLLBY, R., HOLME, T., NORD, C.-E., SMYTH, C. J., and WADSTRÖM, T. (1976): Production of phospholipase C (alpha-toxin), hämolysins and lethal toxins by Clostridium perfringens types A to D. J. Gen. Microbiol. **96**, 137-144

MOELLERING, R.C. jr. (1998): The specter of glycopeptide resistance: current trends and future consideration. Am. J. Med. **104**, 3S-6S (Abstr.)

MØRCH, J. (1973): Forsøg på reproduktion af nekrotisierende enteritis hos slagtekyllinger. Steartryk Nordisk. Vet. Med. **25**, 300-307

MØRCH, J. (1982): Undersøgelser med vækstfremmende foderadditiver specielt med henblik på forebyggelse af nekrotisierende enteritis hos kyllinger. Nord. Vet.-Med. **34**, 377-387

MOLLENHAUER, H.H., MORRÉ, D.J., and ROWE, L.D. (1990): Alteration of iontracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. Biochim. Biophys. Acta **1031**, 225-246

MOLNAR, L. (1996): Sensitivity of strains of Serpulina hyodysenteriae isolated in Hungary to chemotherapeutic drugs. Vet. Rec. **138**, 158-160

MONREAL, G. und PAUL, G. (1989): Infektiöse Faktorenkrankheiten beim Geflügel. BMTW **102**, 405-409

MOON, H. W., and DILLMANN, R. C. (1972): Comments on clostridia and enteric diseases in swine. J. Am. Vet. Med. Ass. **160**, 572-573

MOREAU, H., PIERONI, G., JOLIVET-REYNAUD, C., ALOUF, J. E., and VERGER, R. (1988): A new kinase approach for studying phospholipase C (Clostridium perfringens alpha toxin) activity on phospholipid monolayers. Biochem. **27**, 2319-2323

MORISHITA, Y., FULLER, R., and COATES, M. E. (1982): Influence of dietary lactose on the gut flora of chicks. Br. Poult. Sci. **23**, 349-359

MORRISON, W.D., FERGUSON, A.E., and LEESON, S. (1979): Efficacy of Salinomycin and stenorol against various species of Eimeria and effect of chick performance. Poult.Sci. **58**, 1160-1166

MOSKOWITZ, M., DEVERELL, M. W., and MCKINNEY, R. (1956): Protection against Clostridium perfringens type a toxin by a metal chelating compound. Science **123**, 1077-1078

MUDD, A.J. (1996): Is it time to ban all antibiotics as animal growth-promoting agents? Lancet **348**, 1454-1455

MURAMATSU, T., KODAMA, H., MORISHITA, T., FURUSE, M., and OKUMURA, J. (1991): Effect of intestinal microflora on digestible energy and fiber digestion in chickens fed a high-fiber diet. Am. J. Vet. Res. **52**, 1178-1181

MURATA, R., YAMAMOTO, A., SODA., S., and ITO, A. (1965): Nutritional requirements of Clostridium perfringens PB6K for alpha toxin production. Japan. J. Med. Sci. Biol. **18**, 189-202

MURRELL, T. G., MURRELL, W. G., and LINDSAY, J. A. (1994): Sudden infant death syndrome (SIDS): are common bacterial toxins responsible, and do they have a vaccine potential? Vaccine **12**, 365-368

NAGARAJA, T.G. and CHENGAPPA, M.M. (1998): Liver abscesses in feedlot cattle: a review. J. Anim. Sci. **76**, 287-298

NAIRN, M. E., and BAMFORD, V. N. (1967): Necrotic enteritis of broiler chickens in western Australia. Austr. Vet. J. **43**, 49-54

NARAYAN, K. G. (1982): Food borne infection with Clostridium perfringens type A. Int. J. Zoon. **9**, 12-32

NEU, H.C. (1992): The crisis in antibiotic resistance. Science **257**, 1064-1073

NIILO, L., and DORWARD, W. J. (1971): The effect of enterotoxigenic Clostridium welchii (perfringens) Type A on the bovine intestine. Res. Vet. Sci. **12**, 376-378

NIILO, L. (1972): The effect of enterotoxin of Clostridium welchii (perfringens) on the systemic blood pressure of sheep. Res. Vet. Sci. **13**, 503-505

NIILO, L. (1974): Response of ligated loop in chicken to the enterotoxin of Clostridium perfringens. Appl. Microbiol. **28**, 889-891

NIILO, L. (1978): Enterotoxigenic Clostridium perfringens type A isolated from intestinal contents of cattle, sheep and chickens. Can. J. Comp. Med. **42**, 357-363

NOBLE, W.C., VIRANI, Z. and CREE, R.G.A. (1992): Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol. Lett. **93**, 195-198

NOVILLA, M.N. (1992): The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. Vet. Hum. Toxicol. **34**, 66-70

NURMI, E., and RANTALA, M. (1973): New aspects of Salmonella infection in broiler production. Nature **241**, 210-211

OCHI, Y., TOMOTARI, T. und SEGA, T. (1964): Untersuchungen über die Darmflora des Huhnes. III. Mitteilung: Die Entwicklung der Darmflora vom Kücken zum Huhn. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. **193**, 80-95

ODENDAAL, M. W. (1987): Purification of the alpha toxin of Clostridium perfringens type A by ultrafiltraton and gel chromatography. Onderstepoort J. vet. Res. **54**, 39-43

OHE, O., and ARAKAWA, A. (1975): Effect of feed additive antibiotics on chickens infected with Eimeria tenella. Poult. Sci. **54**, 1008-1018

OHYA, T. and SATO, S. (1983): Effects of dietary antibiotics on intestinal microflora in broiler chickens. Natl. Inst. Anim. Health Q. (Jpn.) **23**, 49-60

OJENIYI, A.A. (1989a): Direct transmission of Escherichia coli from poultry to humans. Epidem. Inf. **103**, 513-522

OJENIYI, A.A. (1989b): Public health aspects of bacterial drug resistance in modern battery and town/village poultry in the tropics. Acta vet. scand. **30**, 127-132

OKA, S., ANDO, Y., and OISHI, K. (1989a): Distribution of enterotoxigenic Clostridium perfringens in water and soil in the southern part of Hokkaido. Nippon Suisan Gakkaishi **55**, 71-78

OKA, S., ANDO, Y., and OISHI, K. (1989b): Distribution of enterotoxigenic Clostridium perfringens in fish and shellfish. Nippon Suisan Gakkaishi **55**, 79-86

OKOLO, M.I.O. (1986): Bacterial drug resistance in meat animals. Int. J. Zoon. **13**, 143-152

OLSON, L.D. and RODABAUGH, D.E. (1977): Evaluation of virginiamycin in feed for treatment and retreatment of swine dysentery. Am. J. Vet. Res. **38**, 1485-1490

ONERKA, D. E., LANGEVIN, C. C., and HANSON, J. A. (1990): Fibrosing cholehepatitis in broiler chickens induced by bile duct ligations or inoculation of Clostridium perfringens. Can. J. Vet. Res. **54**, 285-290

ONIFADE, A.A., ODUNSI, A.A., BABATUNDE, G.M., OLOREDE, B.R. and MUMA, E. (1999): Comparison of the supplemental effects of Saccharomyces cerevisiae and antibiotics in low-protein and high-fibre diets fed to broiler chickens. Arch. Tierernähr. **52**, 29-39

OSE, E.E., WELLENREITER, R.H. and TONKINSON, L.V. (1979): Effects of feeding tylosin to layers exposed to Mycoplasma gallisepticum. Poult. Sci. **58**, 42-49

OYAWOYE, E.O. and KRUEGER, W.F. (1986): Effect of high levels of monensin during the growing period on subsequent breeding performance of adult broiler breeders. Poult. Sci. **65**, 2246-2252

OYAWOYE, E.O. and KRUEGER, W.F. (1990): Potential of chemical regulation of food intake and body weight of broiler breeder chicks. Br. Poult. Sci. **31**, 735-742

OZAKI, H., KISHIMOTO, T., CHIHARA, S., UMENO, H. and URAKAWA, N. (1984): Action of the Na+ ionophore monensin on vascular smooth muscle of guinea-pig aorta. Eur. J. Pharmacol. **100**, 299-307

PALMU, L. and CAMELIN, I. (1997): The use of competetive exclusion in broilers to reduce the level of Salmonella contamination on the farm and at the processing plant. Poult. Sci. **76**, 1501-1505

PANCALDI, S., BRUNI, A., DALL'OLIO, G., and FASULO, M.P. (1994): Interaction of monensin on dimorphic transition and hyphal growth in Candida albicans. Microbios. **79**, 163-170

PARISH, W.E. (1961a): Necrotic enteritis in the fowl (Gallus domesticus). I. Histopathology of the disease and isolation of a strain of Cl. welchii. J. Comp. Path. **71**, 377-393

PARISH, W.E. (1961b): Necrotic enteritis in the fowl (Gallus domesticus). II. Examination of the causal Cl.welchii. J. Comp. Path. **71**, 394-404

PARISH, W.E. (1961c): Necrotic enteritis in the fowl (Gallus domesticus). III. The experimental disease. J. Comp. Path. **71**, 405-413

PARK, Y., and MIKOLAJCIK, E. M. (1979): Effect of temperature on growth and alpha toxin production by Clostridium perfringens. J. Food Protection **42**, 848-851

PARKINSON, E. K. (1987): Phospholipase C mimics the differential effects of phorbol-12-myristate-13-acetat on the colony formation and cornification of cultured normal and transformed human keratinocytes. Carcinogenesis **8**, 857-860

PARSONS, C.M., and BAKER, D.H. (1982): Effect of dietary protein level and monensin on performance of chicks. Poult. Sci. **61**, 2083-2088

PARSONS, C.M., EDMONDS, M.S., and BAKER, D.H. (1984): Influence of dietary electrolyte balance, energy, and amino acid supplementation on the monensin response in chicks fed diets varying in protein content. Poult. Sci. **63**, 2438-2443

PECHERE, J.-C. (1996): Streptogramins. A unique class of antibiotics. Drugs **51** Suppl., 13-19

PEETERS, J.E., DERIJCKE, J., VERLINDEN, M., and WYFFELS, R.(1994): Sensitivity of avian Eimeria spp. to several chemical and five ionophore anticoccidials in five Belgian integrated broiler operations. Avian Dis. **38**, 483-493

PENG, C.Y.S., MUSSEN, E., FONG, A., CHENG, P., WONG, G. and MONTAGUE, M.A. (1996): Laboratory and field studies on the effect of the antibiotic tylosin on honey bee Apis mellifera L. (Hymenoptera: Apidae) development and prevention of American foulbrood disease. J. Invertebr. Pathol. **67**, 65-71 (Abstr.)

PENSACK, J.M., WANG, G.T. and SIMKINS, K.L. (1982): Avoparcin - a growth-promoting feed antibiotic for broiler chickens. Poult. Sci. **61**, 1009-1012

PESTI, L., SZABÓ, I., CSUKÁS, A., SZUROP, I. and FEHÉR, P. (1981): Anti-dysenteric and growth-promoting effect of virginiamycin in pigs. Acta Vet. Acad. Sci. Hung. **29**, 183-191

PETERSEN, U. (1994): Regelungen über unerwünschte Stoffe und Zusatzstoffe im Futtermittelrecht im Hinblick auf Tiergesundheit und Verbraucherschutz.
Dtsch. tierärztl. Wschr. **101**, 275-278

PETTERSON, E. H. (1967): The isolation of Clostridium sporogenes from the viscera of day-old chicks. Poult. Sci. **45**, 527-528

PHILBEY, A.W. (1991): Skeletal myopathy induced by monensin in adult turkeys.
Aust. Vet. J. **68**, 250-251

PHILIPSON, K. D., FRANK, J. S., and NISHIMOTO, A. Y. (1983): Effects of phospholipase C on the Na+-Ca2+ exchange and Ca2+ permeability of cardiac sarcolemmal vesicles.
J. Biol. Chem. **258**, 5905-5910

PIDDOCK, L.J.V. (1996): Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicin and animal husbandry select antibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? J. Antimicrob. Chemother. **38**, 1-3

PIETSCH, W. und RÜFFLE, E. (1986): Zur Toxizität des Monensins und zu Problemen seines Einsatzes im Broilerfutter. Mh. Vet.-Med. **41**, 851-854

POPOFF, M. R., and JESTIN, A. (1985): Enteropathogenicity of purified Clostridium perfringens enterotoxin in pig. Am. J. Vet. Res. **46**, 2147-2148

POTT, J.M., and SKOV, B. (1981): Monensin-tiamulin-interaction in pig. Vet. Rec. **109**, 545

POTTER, E.L., WRAY, M.I., MULLER, R.D., GRUETER, H.P., MCASKILL, J. and YOUNG, D.C. (1985): Effect of monensin and tylosin on average daily gain, feed efficiency and liver abscess incidence in feedlot cattle. J. Anim. Sci. **61**, 1058-1065

POUMARAT, F. et MARTEL, J.L. (1989): (In vitro antibiotic sensitivity of French strains of Mycoplasma bovis.) (frz.) Ann. Rech. Vet. **20**, 145-152 (Abstr.)

POWELL, L.W., COATES, M.E., FULLER, R., HARRISON, G.F. and JAYNE-WILLIAMS, D.J. (1974): The role of Clostridium perfringens in the growth response of chicks to dietary penicillin.
J. Appl. Bact. **37**, 427-435

PRESCOTT, J. F., SIVENDRA, R., and BARNUM, D. A. (1978): The use of bacitracin in the prevention and treatment of experimental induced necrotic enteritis in the chicken.
Can. vet. J. **19**, 181-183

PRESCOTT, J. F. (1979): The prevention of experimentally enduced necrotic enteritis by avoparcin. Avian Dis. **24**, 1072-1074

Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts 5/98 vom 14.02.1998: RKI warnt vor Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes in der Tiermast.
[URL: http://www.rki.de/PRESSE/PD/PD98/PD5_98.htm]

PRESSMANN, B.C. and FAHIM, M. (1983): Cardiovascular toxicity of ionophores used as feed additives. Adv. Exp. Med. Biol. **161**. 543-561

PROHÁSZKA, L., HAJDÚ, É., DVORSCHÁK, E., and ROZSNYAI, T. (1987): Growth depression in broiler chicks caused by incompatibility of feed ingredients.
Acta Vet. Hung. **35**, 349-358

PROST, E. (1975): Clostridium perfringens-Lebensmittelvergiftungen.
Mh. Vet. Med. **30**, 339-342

PROUDFOOT, F.G., JACKSON, E.D., HULAN, H.W. and SALISBURY, C.D. (1990): The response of male broiler chickens to the dietary addition of virginiamycin. Poult. Sci. **69**, 1713-1717

RADA, V., JÁNEŠOVÁ, J. VORÍŠEK, K., and MAROUNEK, M. (1991): Characteristics of lactobacilli isolated from the chicken intestine. Zentralbl. Mikrobiol. **146**, 227-2230

RADA, V. und RYCHLY, I. (1995): Vliv aplikace Lactobacillus salivarius na koliformni bakterie a enterokoky ve voleti a slepych strevech kurecich brojleru. Vet. Med. (Praha) **40**, 311-315

RADA, V. and MAROUNEK, M. (1997): Effect of maduramycin and monensin on survival of Lactobacillus salivarius 51R administered in the crop and caeca of young chickens. Arch. Tierernähr. **50**, 25-29

RANBY, P. D. (1965): Programms of disease controll on comercial poultry farms. Austr. Vet. J. **41**, 104-106

RAO, C. V., SIMI, B., WYNN, T. T., GARR, K., and REDDY, B. S. (1996): Modulating effect of amount and types of dietary fat on colonic mucosal phospholipase A2, phosphatidylinositol-specific phospholipase C activities, and cyclooxygenase metabolite formation during different stages of colon tumor promotion in male F344 rats. Cancer Res. **56**, 532-537

RÁTZ, V., LACZAY, P., MÓRA, ZS., CSIKÓ, GY., MONOSTROI, K., VERECZKEY, L., LEHEL, J., and SEMJÉN, G. (1997): Recent studies on the effects of tiamulin and monensin on hepatic cytochrome P450 activities in chickens and turkeys. J. Vet. Pharmacol. Therap. **20**, 415-418

REECE, R. L., BEDDOME, V. D., and BARR, D. A. (1986): Diseases diagnosed in replacement layer and breeder chicken flocks in Victoria, Australia, 1977 to 1985. Vet. Rec. **119**, 471-475

REID, W.M., KOWALSKI, L., and RICE, J. (1972): Anticoccidial activity of monensin in floor-pen experiments. Poultr. Sci. **51**, 139-146

REID, W.M., DICK, J., RICE, J., and STINO, F. (1977): Effect of monensin-feeding regiments on flock immunity to coccidiosis. Poult. Sci. **56**, 66-71

REYNOLDS, P.E. and SOMNER, E.A. (1990): Comparison of the target sites and mechanisms of action of glycopeptide and lipoglycodepsipeptide antibiotics. Drugs Exp. Clin. Res. **16**, 385-389

REYNOLDS, D. J., DAVIES, R. H., RICHARDS, M., and WRAY, C. (1997): Evaluation of combined antibiotic and competitive exclusion treatment in broiler breeder flocks infected with Salmonella enterica serovar Enteritidis. Avian Pathol. **26**, 83-95

RICHARDSON, M., and GRANUM, P. E. (1983): Sequence of the amino-terminal part of enterotoxin from Clostridium perfringens type A: identification of points of trypsin activation. Infect. Immun. **40**, 943-949

RICHTER, H.J. und BÖHM, M. (1989): Pharmazeutisch-Medizinisches Lexikon. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin. Bd.2, 941

RICHTER, A., LÖSCHER, W. und WITTE, W. (1996): Leistungsförderer mit antibakterieller Wirkung: Probleme aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht. Prakt. Tierarzt **77**, 603-622

RICKETTS, A.P., and PFEFFERKORN, E.R. (1993): Toxoplasma gondii: susceptibility and development of resistance to anticoccidial drugs in vitro. Antimicrob. Agents Chemother. **37**, 2358-2363

RIDDELL, C., and KONG, X.-M. (1992): The influence of diet on necrotic enteritis in broiler chickens. Avian Dis. **36**, 499-503

ROBERTON, J.L. (1991): Compatibility between antibiotic and probiotic.
in: Antibacterials and Bacteria, Hannover 1991. Summaries of seminar lectures.

ROBREDO, B., SINGH, K.V., BAQUERO, F., MURRAY, B.E. and TORRES, C. (1999): From vanA Enterococcus hirae to vanA Enterococcus faecium: a study of feed supplementation with avoparcin and tylosin in young chickens.
Antimicrob. Agents. Chemother. **43**, 1137-1143.

RØNNE, H. and JENSEN, J.C.E. (1992): Virginiamycin susceptibility of Serpulina hyodysenteriae, in vitro and in vivo. Vet. Rec. **131**, 239-240

ROGERS, J.A., BRANINE, M.E., MILLER, C.R., WRAY, M.I., BARTLE, S.J., PRESTON, R.L., GILL, D.R., PRITCHARD, R.H., STILBORN, R.P. and BECHTOL, D.T. (1995): Effects of dietary virginiamycin on performance and liver abscess incidence in feedlot cattle.
J. Anim. Sci. **73**, 9-20

ROMMEL, M. (1987): Prophylaxe und Therapie der Kokzidiose des Geflügels.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. **100**, 270-272

ROMMEL, M. (1992): Parasitosen des Nutzgeflügels. Kokzidiosen.
in: ECKERT, J., KUTZER, E., BÜRGER, H.-J. und KÖRTING, W. (Hrsg.): Veterinärmedizinische Parasitologie. Verlag Parey, Berlin, Hamburg. 4. Aufl., 669-683

ROOD, J.I., BUDDLE, J.R., WALES, A.J. and SIDHU, R. (1985): The occurrence of antibiotic resistance in Clostridium perfringens from pigs. Aust. Vet. J. **62**, 276-279

ROSEN, G.D. (1991): Use of antibacterials in disease control and performance enhancement. in: Antibacterials and Bacteria, Hannover 1991. Summaries of seminar lectures.

ROSEN, G.D. (1995): Antibacterials in poultry and pig nutrition.
in: WALLACE, R.J. and CHESSON, A. (Hrsg.): Biotechnology in animal feeds and animal feeding. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim. 143-172

ROSEN, G.D. (1996): Feed additive nomenclature. Poultry Internat. **35**, May 1996, 46-50

ROTH, F.X. and KIRCHGESSNER, M. (1993a): Influence of avilamycin and tylosin on retention and excretion of nitrogen in growing pigs. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. **69**, 175-185

ROTH, F.X. and KIRCHGESSNER, M. (1993b): Influence of avilamycin and tylosin on retention and excretion of nitrogen in finishing pigs. J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr. **69**, 245-250

ROTH-MAIER, D.A. und KIRCHGEßNER, M. (1976): Zur ernährungsphysiologischen Wirksamkeit des Antibiotikums Avoparcin-lauryl-sulfat bei Broilern. Arch. Geflügelkd. **40**, 60-63

ROTIBI, A., MCDOUGALD, M.R., and SOLIS, J. (1989): Respons of 21 Canadian field isolates of chicken coccidia to commercial anticoccidial drugs. Avian Dis. **33**, 365-367

ROURA, E., HOMEDES, J., AND KLASING, K.C. (1992): Prevention of immunologic stress contributes to the growth-permitting ability of dietary antibiotics in chicks.
J. Nutr. **122**, 2383-2390

RUBINSTEIN, E. and BOMPART, F. (1997). Activiti of quinipristin /dalfopristin against gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential.
J. Antimicrob. Chemoth. **39** Suppl. A, 139-143

RUFF, M.D. and REID, W.M. (1975): Coccidiosis and intestinal pH in chickens.
Avian Dis **19**, 52-58

RUFF, M.D., REID, W.M., JOHNSON, J.K. and ANDERSON, W.A. (1979): Anticoccidial activity of narasin in battery raised broiler chicks. Poult. Sci. **58**, 298-303

RUFF, M.D., REID, W.M. and RAHN, A.P. (1980): Anticoccidial activity of narasin in broiler chickens reard in floor pens. Poult. Sci. **59**, 2008-2013

RUFF, M.D. (1981): Recovery of a field strain of Eimeria tenella with reduced sensitivity to ionophores. Poult. Sci. **60**, 1722 (Abstr.)

RUFF, M.D., WILKINS, G.C., and CHUTE, M.B. (1987): Prevention of coccidiosis in bobwhites by medication. Poult. Sci. **66**, 1437-1445

RYLEY, J.F., and WILSON, R.G. (1975): Laboratory studies with some recent anticoccidials. Parasiology **70**, 203-222

RYU, S., and LABBE, R. G. (1989): Coat and enterotoxin-related proteins in Clostridium perfringens spores. J. Gen. Microbiol. **135**, 3109-3118

SABBAN, E., LASTER, Y., and LOYTER, A. (1972): Resolution of the hemolytic and hydrolytic activities of phospholipase-C preparation from Clostridium perfringens. Eur. J. Biochem. **28**, 373-380

SAINT-JOANIS, B., GARNIER, T., and COLE, S.T. (1989): Gene cloning shows the alpha-toxin of Clostridium perfringens to contain both sphingo-myelase and lecithinase activities. Mol. Gen. Genet. **219**, 453-460

SAITO, M. (1990): Production of enterotoxin by Clostridium perfringens derived from humans, animals, food, and the natural environment in Japan. J. Food Prot. **53**, 115-118

SAKURAI, J., OSHITA, Y., and FUJII, Y. (1985a): Effect of Clostridium perfringens alpha toxin on the cardiovascular system of rats. Toxicon. **23**, 903-912

SAKURAI, J., NOMURA, S., FUJII, Y., and OSHITA, Y. (1985b): Effect of Clostridium perfringens alpha toxin on the isolated rat vas deferens. Toxicon. **23**, 449-455

SAKURAI, J., FUJII, Y., and SHIROTANI, M. (1990): Contraction induced by Clostridium perfringens alpha toxinin the isolated rat ileum. Toxicon. **28**, 411-418

SAKURAI, J., TSUCHIYA, Y., OCHI, S., and FUJII, Y. (1991): Effect of Clostridium perfringens alpha toxin on contraction of isolated guinea-pig diaphragm. Microbiol. Immunol. **35**, 481-486

SAKURAI, J., OCHI, S., and TANAKA, H. (1993): Evidence for coupling of Clostridium perfringens alpha-toxin-induced hemolysis to stimulate phosphatic acid formation in rabbit erythrozytes. Infect. Immun. **61**, 3711-3718

SAKURAI, J., OCHI, S., and TANAKA, H. (1994): Regulation of Clostridium perfringens alpha-toxin-activated phospholipase in rabbit erythrozyte membranes. Infect. Immun. **62**, 717-721

SALANITRO, J.P., MUIRHEAD, P.A. and GOODMAN, J.R. (1976): Morphological and physiological characteristics of Gemmiger formicilis isolated from chicken ceca. Appl. Environ. Microbiol. **32**, 623-632

SALANITRO, J. P., BLAKE, I. G., MUIRHEAD, P. A., MAGLIO, M., and GOODMAN, J. R. (1978): Bacteria isolated from the duodenum, ileum and caecum of young chickens. Appl. Environ. Microbiol. **35**, 782-790

SALISCH, H., ERHORN, I., BEHR, K.-P. und SIEGMANN, O. (1989): Subklinische Kokzidiosen bei Broilern und Junghennen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **96**, 493-512

SALISCH, H. und SHAKSHOUK, A.G.R. (1989): Wirksamkeit von Diclazuril und vier ionophoren Antikokzidia gegen E. tenella und E. acervulina. Arch. Geflügelk. **53**, 111-115

SALISCH, H., and SHAKSHOUK, A.G.R. (1990): Comparison of the anticoccidial activity of narasin, monensin and maduramicin with broiler chicks in cages. Arch. Geflügelk. **54**, 106-110

SALLES, M.S., LOMBARDO DE BARROS, C.S. and BARROS, S.S. (1994): Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits. Vet. Hum. Toxicol. **36**, 437-444

SALMON, R.E. and STEVENS, V.I. (1990a): Response of large white turkeys to virginiamycin from day-old to slaughter. Poult. Sci. **69**, 1383-1387

SALMON, R.E. and STEVENS, V.I. (1990b): Virginiamycin and monensin, alone or in combination, in turkey broiler diets. Poult. Sci. **69**, 1016-1019

SÁLYI, G., SZABÓ, E., BAGÓ, G., BÁNHIDI, G. and SZILÁGYI, M. (1988): Narasin poisoning in turkeys. Acta Vet. Hung. **36**, 107-115

SANDERCOCK, D.A., MITCHELL, M.A. and WHITEHEAD, C.C. (1996): The possible roles of Na^+ and Ca^{2+} overload in the mechanism of monensin induced myotoxicity in isolated avian skeletal muscle. Poult. Sci. **75** Suppl. 1, 50 (200)

SATO, H., and MURATA, R. (1973): Role of zinc in the production of Clostridium perfringens alpha toxin. Infect. Immun. **8**, 360-369

SATO, H., CHIBA, J., and SATO, Y. (1989): Monoclonal antibodies against alpha toxin of Clostridium perfringens. FEMS Microbiol. Lett. **59**, 173-176

SAWAKI, K., TAGUCHI, R., and IKEZAWA, H. (1983): Studies on the interactions between phospholipids and membrane-bound enzymes in microsomes. Effects of phospholipases C on kinetic properties of the glucose-6-phosphatase system in rat liver microsomes. J. Biochem. Tokyo. **93**, 537-546 (Abstr.)

SAWANT, S.G., TERSE, P.S. and DALVI, R.R. (1990): Toxicity of dietary monensin in quail. Avian Dis. **34**, 571-574

SCAN (1995): Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on question 61 by the Commission on the use of avilamycin in feedingstuffs for chicken for fattening (expressed 07. July 1995).

SCAN (1997): Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the use of avilamycin in feedingstuffs for turkeys for fattening (expressed 25 Sept. 1997, consolidated 24 Oct. 1997). [URL: http://europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/oldcomm6/out10_en.htm]

SCAN (1998a): Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the efficacy and risk for users of the therapeutic macrolides antibiotics tylosin and spiramycin used as feed additives. (expressed 05 Feb. 1998).
[URL: http://europa.eu.int/comm/dg24/health/scan/ssc/out06_en.htm]

SCAN (1998b): Opinion of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the immediate and long-term risk to the value of streptogramins in human medecine posed by the use of virginiamycin as an animal groth promoter (10 July 1998).
[URL: http://europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/scan/out14_en.htm]

SCAN (1999a): Report on the use of certain micro-organisms as additives in feedingstuffs (expressed 26. Sept. 1997; updated 25. Jan. 1999).
[URL: http://europa.eu.int/comm/dg24/health/scan/ssc/out19_en.htm]

SCAN (1999b): Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the use of certain enzymes in animal feedingstuffs (adopted 04 June 1998, updated 25 Jan. 1999).
[URL: http://europa.eu.int/comm/dg24/health/scan/ssc/out20_en.htm]

SCHELLING, G.T. (1984): Monensine mode of action in the rumen. J. Animal Sci. **58**, 1518-1527

SCHIESS, K., KASZKIN, M., JORDAN, P., SEIDLER, L. and KINZEL, V. (1992): Mobilization of diacylglycerol in intact HeLa cells by exogenous phospholipase C from Clostridium perfringens is accompained by release of fatty acids including arachidonic acid. Biochim. Biophys. Acta **1137**, 82-94

SCHLATTERER, B. (1995): Bakterielle Resistenzen - Stand und Entwicklung bei Isolaten aus Mensch und Tier. Dtsch. tierärztl. Wschr. **102**, 251-258

SCHNEITZ, C., KIISKINEN, T., TOIVONEN, V., and NÄSI, M. (1997): The role of competitive exclusion in poultry management.
in: 9th International Congress in Animal Hygiene, Helsinki. Proceedings, 753-756

SCHULZE, J. A., and NAKAMURA, M. (1969): Haemolytic activity of alpha and theta toxins of Clostridium welchii. J. Hyg. Camb. **67**, 163-174

SCHULZE, F. (1987): Die Gastrointestinalflora des Schweines und ihre Regulationsmechanismen. Fortschrittsberichte für die Landwirtschaft und Nahrungsgüterwirtschaft **25**, Heft 4

SEBALD, M. (1994): Genetic basis for antibiotic resistance in anaerobes.
Clin. Infect. Dis. **18** Suppl. 4, 297-304

SEEGER, K. und BAUER, F. (1991): Chemotherapie bakterieller Infektionen der Haustiere.
in: BLOBEL, H. und SCHLIEßER, Th. (Hrsg.): Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren. Fischer Verlag, Jena. Bd. 1, 2. Aufl., 536-699

SELBITZ, H.-J. (1982): Lehrbuch der veterinärmedizinischen Bakteriologie. Clostridium perfringens. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart. 185-190

SHANDERA, W. X., TACKET, C. O., and BLAKE, P. A. (1983): Food poisoning due to Clostridium perfringens in the United States. J. Infect. Dis. **147**, 167-170

SHANE, S. M., KOETTING, D. G., and HARRINGTON, K. S. (1984a): The occurrence of Clostridium perfringens in the intestine of chicks. Avian. Dis. **28**, 1120-1124

SHANE, S. M., WHITTEN, R. D., and SHOR, A. L. (1984b): The effect of incorporating virginiamycin in feed on the occurence of experimental induced necrotic enteritis.
Poult. Sci. **63** Suppl. 1, 37

SHANE, S. M., GYIMAH, J. E., HARRINGTON, K. S., and SNIDER, T. G. (1985): Etiology and pathogenesis of necrotic enteritis. Vet. Res. Commun. **9**, 269-287

SHANE, S. (1999): The Antibiotic Issue: USA. Poultry Internat. **38** (7), 46-50

SHERMAN, S., KLEIN, E., and MCCLANE, B. A. (1994): Clostridium perfringens type A enterotoxin induces tissue damage and fluid accumulation in rabbit ileum.
J. Diarrhoeal Dis. Res. **12**, 200-207

SHIH, N. J., and LABBE, R.G. (1995): Purification and characterization of an extracellular alpha-amylase from Clostridium perfringens type A.
Appl. Environ. Microbiol. **61**, 1776-1779

SHRYOCK, T.R., WHITE, D.W. and WERNER, C.S.(1998): Antimicrobial susceptibility of moraxella bovis. Vet Microbiol. **61**, 305-309

SHUMARD, R. F., and CALLENDER, M. E. (1968): Monensin, a new biologically active compound. VI. Anticoccidial activity. Antimicrob. Agents. Chemother. **7**, 369-377

SIARAKAS, S., DAMAS, E., and MURRELL, W. G. (1995): Is cardiorespiratory failure induced by bacterial toxins the cause of sudden infant death syndrome? Studies with an animal model. Toxicon. **33**, 635-649

SIERADZKI, K., ROBERTS, R.B., HABER, S.W. and TOMASZ, A. (1999): The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. N. Engl. J. Med. **340**, 517-523

SIEGMANN, O.(1992): Propädeutik. in: HEIDER, G. und MONREAL, G. (Hrsg.): Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, Bd. 1, 15-45

SIMON, F., LACZAY, P., MÓRA, ZS., Z., and LEHEL, J. (1991): Reduktion of tiamulin-monensin toxic interactions. Acta Vet. Scand. **87** Suppl., 282-283

SIMONSEN, G.S., HAAHEIM, H., DAHL, K.H., KRUSE, H., LOVSET, A., OLSVIK, O. and SUNDSFJORD, A. (1998): Transmission of vanA-type vancomycin-resistance enterococci and vanA resistance elements between chicken an human at avoparcin-exposed farms. Microb. Drug Resist. **4**, 313-318

SINHA, MANINDRA NATH (1972): Vorkommen und Eigenschaften von Clostridium perfringens, isoliert aus der Darmflora von Pferden, Rindern, Schweinen, Hunden, Katzen und Hühnern. Wien, Tieräztlich. Hochsch., Diss.
zit. nach KÖHLER, B. (1974 b)

SKJELKVÅLE, R., and DUNCAN, C. L. (1975): Charakterization of enterotoxin purified from Clostridium perfringens type C. Infect. Immun. **11**, 1061-1068

SKRIVANOVA, V. and MAROUNEK, M. (1993): Effect of virginiamycin on feed intake, daily gains, ruminal volatile fatty acids and blood parameters in veal calves. Arch. Tierernähr. **44**, 41-46

SMITH, C.K. 2d., GALLOWAY, R.B., and WHITE, S.L. (1981): Effect of ionophores on survival, penetration, and development of Eimeria tenella sporozoites in vitro. J. Parasitol. **67**, 511-516

SMITH, C.K. 2d. and GALLOWAY, R.B. (1983): Influence of monensin on cation influx and glycolysis of Eimeria tenella sporozoites in vitro. J. Parasitol. **69**, 666-670

SMITH, W.H. (1959): The effect of the continuous administration of diets containing tetracyclines and penicillin on the number of drug-resistant and drug-sensitive Clostridium welchii in the faeces of pigs and chickens. J. Path. Bact. **77**, 79-93

SMITH, H. W. (1965a): Observations on the flora of the alimentary tract of animals and factors affecting its composition. J. Path. Bact. **89**, 97-122

SMITH, H. W. (1965b): The development of the flora of the alimentary tract in young animals. J. Path. Bact. **90**, 495-513

SMITH, H.W. (1972): The antibacterial activity of nitovin in vitro: the effect of this and other agents against clostridium welchii in the alimentary trackt of chickens. Vet. Rec. **90**, 310-312

SMITH, H.W. and TUCKER, J.F. (1975): The effect of feeding diets containing permittetd antibiotics on the faecal excretion of Salmonella typhimurium by experimental infected chickens. J. Hyg., Lond. **75**, 293-301

SMITH, H.W. and TUCKER, J.F. (1978): The effect of antimicrobial feed additives on the colonization of the alimentary tract of chickens by Salmonella typhimurium. J. Hyg., Camb. **80**, 217-230

SMITH, H.W. and TUCKER, J.F. (1980): Further observation on the effect of feeding diets containing avoparcin, bacitracin and sodium arsenilate on the colonization of the alimentary tract of poultry by salmonella organisms. J. Hyg. (Lond.) **84**, 137-150

SMITH, L. DS. (1979): Virulence factors of Clostridium perfringens. Rev. Infect. Dis. **1**, 254-259

SMITH, T.L., PEARSON, M.L., WILCOX, K.R., CRUZ, C., LANCASTER, M.V., ROBINSON-DUNN, B., TENOVER, F.C., ZERVOS, M.J., BAND, J.D., WHITE, E. and JARVIS, W.R. (1999): Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. N. Engl. J. Med. **340**, 493-501

SNEL, J., HEINEN, P. P., BLOK, H. J., CARMAN, R. J., DUNCAN, A. J., ALLEN, P. C., and COLLINS, M. D. (1995): Comparison of 16s rRNA sequences of segmented filamentous bacteria isolated from mice, rats, and chickens and proposal of „Candidatus Arthromitus". Int. J. Syst. Bacteriol. **45**, 780-782

SOMMER, A., CHRENKOVÁ, M., CERESNÁKOVÁ, Z., SZAKÁCS, J., FLÁK, P. and UVÁCIKOVÁ, I. (1993): Influence of avotan on the microflora and concentrations of ammonia and volatile fatty acids in the rumen. Arch. Tierernähr. **45**, 49-55

SPOERL, R. und KIRCHGEßNER, M. (1978): Avoparcin-lauryl-sulfat in der Broilerfütterung. Arch. Geflügelkd. **42**, 52-55

SSC (1999): Opinion of the Scientific Steering Committee on antimicrobial Resistance. Vom 28.May 1999. [URL: http://europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/ssc/out50_en.htm]

STALLBAUMER, M. and DAISY, K.J. (1988): The effect of monensin, narasin, salinomycin and nicarbacin, on field strains of chicken coccidia. Avian Pathol. **17**, 793-801

Standing Committee for Animal Nutrition (1999): Short report of the meeting of the Standing Committee for Animal Nutrition 8 – 9 November 1999. http://europa.eu.int/comm/dg24/health/rc/stcan/rap02_en.html

STANLEY, V.G., WOLDESENBET, S., GRAY, C., and HINTON, A. Jr. (1996): Sensitivity of Escherichia coli 0157:H7 strain 932 to selected anticoccidial drugs in broiler chicks. Poult. Sci. **75**, 42-46

STARK, R. L., and DUNCAN, C. L. (1971): Biological characteristics of Clostridium perfringens type A enterotoxin. Infect. Immun. **4**, 89-96

STEIN, M. (1999): Leistungsförderer: Schwedisches Märchen. Vet Impulse **8**, 6

STEPHEN, B., ROMMEL, M., DAUGSCHIES, A., and HABERKORN, A. (1997): Studies of resistance to anticoccidials in Eimeria field isolates and pure Eimeria strains. Vet. Parasitol. **69**, 19-29

STERNE, M., and WARRACK, G. H. (1964): The types of Clostridium perfringens. J. Path. Bact. **88**, 279-283

STEVENS, D.L., MAIER, K.A., and MITTEN, J.E. (1987): Effect of antibiotics on toxin production and viability of Clostridium perfringens. Antimicrob. Agents Chemother. **31**, 213-218

STEVENS, D. L., TROYER, B. E., MERRICK, D. T., MITTEN, J. E., and OLSON, R. D. (1988): Lethal effects and cardiovascular effects of purified alpha- and theta-toxins from Clostridium perfringens. J. Infect. Dis. **157**, 272-279

STIPKOVITS, L., KOBULEJ, T., VARGA, Z. and JUHASZ, S. (1987): In vitro testing of the antimycoplasma effect of some anti-coccidial drugs. Vet. Microbiol. **15**, 65-70

STIPKOVITS, L. (1992): Mykoplasmosen. In: HEIDER, G. und MONREAL G. (Hrsg.): Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart. Bd. 2, 237-275

STOBBERINGH, E.E. (1998): Usage of antimicrobial growth promoters in food animals poses a public health threat. in: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego 1998. Paper C-37, Session 71-C

STOSOR, V., NOSKIN, G.A. and PETERSON, L.R. (1996): The management and prevention of vancomycin-resistant enterococci. Infect. Med. **13**, 487-488, 493-498. [http://www.medscape.com/Home/Topics/ID/InfectiousDiseases.html]

STEUBER, S. und KROKER, R. (1997): Antikokzidia. Ionophore. In: LÖSCHER, W., UNGEMACH, F.R. und KROKER, R. (Hrsg.): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey Verlag, Berlin, Hamburg. 3. Aufl., 374-375

STUTZ, M.W. and JOHNSON, S.L. (1976): In vitro and in vivo evaluations of antimicrobial agents as potential growth permittants. Poultry Sci. **55**, 2098

STUTZ, M.W. and JUDITH, F.R. (1976): The effects of diet and antibiotic on the intestinal flora of the chick. Poultry Sci. **55**, 2098

STUTZ, M.W., JOHNSON, S.L., JUDITH, F.R., and MILLER, B.M. (1983a): In vitro and in vivo evaluations of the antibiotic efrotomycin. Poultr. Sci. **62**, 1612-1618

STUTZ, M.W., JOHNSON, S.L., and JUDITH, F.R. (1983b): Effects of diet, bacitracin, and body weight restrictions on the intestines of broiler chicks. Poultr. Sci. **62**, 1626-1632

STUTZ, M.W., JOHNSON, S.L., JUDITH, F.R., and MUIR, L.A. (1983c): Effect of the antibiotic thiopeptin on Clostridium perfringens and growth and feed efficiency of broiler chicks. Poult. Sci. **62**, 1633-1638

STUTZ, M.W., JOHNSON, S.L., and JUDITH, F.R (1983d): Effects of diet and bacitracin on growth, feed efficiency, and populations of Clostridium perfringens in the intestine of broiler chicks. Poult. Sci. **62**, 1619-1625

STUTZ, M. W., and LAWTON, G. C. (1984a): Effects of diet and antimicrobials on growth, feed efficiency, intestinal Clostridium perfringens and ileal weight of broiler chicks. Poult. Sci. **63**, 2036-2042

STUTZ, M. W., and LAWTON, G. C.(1984b): The iron milk most probable number methode for enumeration of Clostridium perfringens in the diet and the intestine of chick. Poult. Sci. **63**, 2241-2246

STUVE, G., HOFSHAGEN, M., and HOLT, G. (1992): Necrotizing lesions in the intestine, gizzard, and liver in captive capercaillies (Tetrao urogallus) associated with Clostridium perfringens. J. Wildl. Dis. **28**, 598-602

SUGAHARA, T., TAKAHASHI, T., YAMAYA, S., and OHSAKA, A. (1976): In vitro aggregation of platelets induced by alpha-toxin (phospholipase C) of Clostridium perfringens. Jpn. J. Med. Sci. Biol. **29**, 255-263

SUGAHARA, T., TAKAHASHI, T., YAMAYA, S., and OHSAKA, A. (1977): Vascular permeability increased by alpha-toxin (phospholipase C) of Clostridium perfringens. Toxicon. **15**, 81-87

SUGIMOTO, N., CHEN, Y. M., LEE, S. Y., MATSUDA, M., and Lee, C. Y. (1991): Pathodynamics of intoxication in rats and mice by enterotoxin of Clostridium perfringens type A. Toxicon. **29**, 751-759

SUN, M. (1984): Antibiotics and animal feed: a smoking gun. Science **225**, 1375

SUNAGAWA, H., TSUZUKI, T., TAKESHI, K., ANDO, Y., and OKA, S. (1987): Enterotoxigenicity of heat-resistant and heat-sensitive strains of Clostridium perfringens. Jpn. J. Vet. Sci. **49**, 853-858

SUTKO, J.L., BESCH, H.R. JR., BAILEY, J.C., ZIMMERMANN, G., and WATANABE, A.M. (1977): Direct effects of the monovalent ionophores monensin and nigericin on myocardium. J. Pharmacol. Exp. Ther. **203**, 685-699

SWICK, R.A. (1996): Role of growth promotants in poultry and swine feed. Technical Bulletin, American Soybean Association, Singapore. [URL: http://www.pacweb.net.sg/asa/technical/an04-1996.htm]

TAGUCHI, R., MIZUNO, M., INOUE, M., and IKEZAWA, H. (1983): Increase in osmotic fragility of bovine erythrocytes induced by bacterial phospholipases C. J. Biochem. Tokyo **93**, 403-412

TAKAHASHI, T., SUGAHARA, T., and OHSAKA, A. (1981): Phospholipase C from Clostridium perfringens. Methods Enzymol. **71**. 710-725

TAKEDA, T., FUKATA, T., MIYAMOTO, T., SASAI, K., BABA, E., and ARAKAWA, A. (1995): The effects of dietary lactose and rye on cecal colonization of Clostridium perfringens in chicks. Avian Dis. **39**, 375-381

TALLY, F.P. and MALAMY, M.H. (1982): Mechanism of antimicrobial resistance and resistance transfer in anaerobic bacteria. Scand. J. Infect. Dis. **35** Suppl., 37-44

TAYLOR, D.J. (1999): EU ban on four antibiotic growth promoters. Vet. Rec. **139**, 158

TERADA, A. et al. (1994): Effects of dietary supplementation with lactosucrose (4G-beta-D-galactosylsucrose) on cecal flora, cecal metabolites, and performance in broiler chickens. Poult. Sci. **73**, 1663-1672

TER LAAK, E.A., NOORDERGRAAF, J.H. and VERSCHURE, M.H. (1993): Susceptibility of Mycoplasma bovis, Mycoplasma dispar, and Ureoplasma diversum strains to antimicrobial agents in vitro. Antimicrob. Agents Chemother. **37**, 317-321

TIMMS, L. (1968): Observations on the bacterial flora of the alimentary tract in three age groups of normal chickens. Br. Vet. J. **124**, 470-476

TITBALL, R.W., and RUBIDGE, T. (1990): The role of histidine residues in the alpha toxin of Clostridium perfringens. FEMS Microbiol. Lett. **68,** 261-266

TITBALL, R. W. (1993): Bacterial phospholipases C. Microbiol. Rev. **57**, 347-366

TOLLESHAUG, H., SKJELKVALE, R., and BERG, T. (1982): Quantitation of binding and subcellular distribution of Clostridium perfringens enterotoxin in rat liver cells. Infect. Immun. **37**, 486-491

TORTUERO, F. (1973): Influence of the implantation of Lactobacillus acidophilus in chicks on growth, feed conversion, malabsorption of fat syndrom and intestinal flora. Poult. Sci. **52**, 197-203

TRAMEL, J.H., ISGRIGG, W.N. and DAVIS, R.B. (1975): Prevention of necrotic enteritis in broilers by feeding zinc bacitracin. Poult. Sci. **54**, 1824

TROLLDENIER, H., WITTE, W. und BRIEDIGKEIT, H. (1991): Sinkende Oxytetracyclinresistenz bei Enterobacteriaceae in Veterinär- und Gesundheitswesen nach Austausch dieses Wirkstoffes in der Tierernährung. Zentralbl. Hyg. Umweltmed. **192**, 264-278

TROLLDENIER, H. (1998): Zur Resitenzproblematik in der Veterinärmedizin - Übersicht aus bundesweit erfaßten Daten. 8. Herbstsymposium: Antibiotika und Resistenzproblematik, AfT und ATF, Vet. Med. Fakultät, Universität Leipzig.

TRUSCOTT, R. B., and AL-SHEIKHLY, F. (1977): Reproduction and treatment of necrotic enteritis in broiler. Am. J. Vet. Res. **38**, 857-861

TSCHIRDEWAHN, B., NOTERMANS, S., WERNARS, K., and UNTERMANN, F. (1991): The presence of enterotoxigenic Clostridium perfringens strains in faeces of various animals. Int. J. Food Microbiol. **14**, 175-178

TSINAS, A.C., KYRIAKIS, S.C., LEKKAS, S., SARRIS, K., BOURTZI-HATZOPOULOU, E. and SAOULIDIS, K. (1998): Control of proliferative enteropathy in growing/fattening pigs using growth promotors. Zentralbl. Veterinärmed. B **45**, 115-127

UDE, J. und KOCH, M. (1994): Die Zelle. Atlas der Ultrastruktur. 115-135
Fischer Verlag, Jena, Stuttgart.

UMEMURA, T., NAKAMURA, H., GORYO, M., and ITAKURA, C. (1984): Histopathology of monensin-tiamulin myopathy in broiler chicks. Avian Pathol. **13**, 459-468

UMESAKI, Y., OKADA, Y., MATSUMOTO, S., IMAOKA, A., and SETOYAMA, H. (1996): Segmented filamentous bacteria are indigenous intestinal bacteria that activate intraepithelial lymphocytes and induce MHC class II molecules and fuccosyl asialo GM1 glycolipids on the small intestinal epithel cells in the ex-germ-free mouse.
Microbiol. Immunol. **39**, 555-562

UNGEMACH, F.R. (1998): Rationaler Umgang mit Antibiotika in der Veterinärmedizin – Pharmakologische Aspekte. 8. Herbstsymposium: Antibiotika und Resistenzproblematik, AfT und ATF, veterinärmed. Fakultät, Universität Leipzig.

URBANOVA, Z., ZAHRADNIKOVA, M., SCHOVANEK, V., POLAK, L., RABAS, P., SECHSER, T., SVANDOVA, E., RASKOVA, H., RASKA, K., JANOVSKA, D., GUTOVA, M., SVERAK, V., BELINGER, A., VANECEK, J. and ZIMA., L. (1975): Tylosin in pigs.
Vet. Med. (Praha) **20**, 251-260 (Abstr.)

VAN BAELEN, D., and DEVRIESE, L. A. (1987): Presence of Clostridium perfringens enterotoxin in intestinal samples from farm animals with diarrhoea of unknown origin. J. Vet. Med. B **34**, 713-716

VAN DAMME-JONGSTEN, M., RODHOUSE, M., GILBERT, J., and NOTERMANS, S. (1990a): Synthetic DNA probes for detection of enterotoigenic Clostridium perfringens strains isolated from outbreaks of food poisoning. J. Clin. Microbiol. **28**, 131-133

VAN DAMME-JONGSTEN, M., HAAGSMA, J., and NOTERMANS, S. (1990b): Testing strains of Clostridium perfringens type A isolated from diarrhoeic piglets for the presence of the enterotoxin gene. Vet. Rec. **126**, 191-192

VAN DEN BOGAARD, A.E. and STOBBERINGH, E.E. (1996): Time to ban all antibiotics as animal growth-promoting agents. Lancet **348**, 619

VAN DEN BOGAARD, A.E. (1997): Antimicrobial resistance - relation to human and animal exposure to antibiotics. J. Antimicrob. Ther. **40**, 553-554

VAN DER KOP, P.A., and MACNEIL, J.D. (1989): Effects of arsanilic acid and monensin when given simultaneously in the diet of broiler chicks. Vet. Hum. Toxicol. **31**, 209-213

VAN HALDEREN, A., BASTIANELLO, S.S., FOURIE, N. and ZUMPT, I.F. (1993): An outbreak of narasin poisoning in swine. J. S. Afr. Vet. Assoc. **64**, 43-46

VAN NEVEL, C.J., DEMEYER, D.I. and HENDERICKX, H.K. (1984): Effect of virginiamycin on carbohydrate and protein metabolism in the rumen in vitro.
Arch. Tierernähr. **34**, 149-155

VANNUFFEL, P. and COCITO, C. (1996): Mechanism of action of streptogramins and macrolides. Drugs **51** Suppl. 1, 20-30

VÁNYI, A., SÁLYI, G., MAJOROS, G., GLÁVITS, R., SÁNDOR, G., and BAGÓ, G. (1989): Interaction of T-2 fusariotoxin and monensin in broiler chickens infected with Coccidia. Acta Vet. Hung. **37**, 327-33

VARGA, I., LACZAY, P., LEHEL, J., MORA, Z., ROMVARY, A., and FEKETE, J. (1994): Potentiation of ionophorous anticoccidials with dihydroquinolines: battery trials against Eimeria tenella in chickens. Int. J. Parasitol. **24**, 689-694

VERBEKE, W. and VIAENE, J. (1996): Environmental impact of using feed additives. Economic implications and legal environment in the Benelux. University Gent, Faculty of Agricultural and Applied Biological Sciences. 1-38
zit. nach VIAENE (1997)

VESELINOVA, A., IVANOV, N. and CHOTINSKI, D. (1987): Morphological changes in broilers produced by feeding antibiotics. Vet. Med. Nauki. **24**, 9-14 (Abstr.)

VIAENE, J. (1997): The Swedish animal producing system. Could it be applied across the European Union? University Gent, Faculty of Agricultural and Applied Biological Sciences.

VISCO, R. J., and BURNS, W. C. (1972a): Eimeria tenella in bacteria-free and conventionalized chicks. J. Parasitol. **58**, 323-331

VISCO, R. J., and BURNS, W. C. (1972b): Eimeria tenella in monoflora and diflora chicks. J. Parasitol. **58**, 576-85

VISEK, W.J. (1970): Urease: it`s significance in birds and mammals. Agric. Sci. Rev. **8**, 9-23

VISEK, W.J. (1978): The mode of growth promoting by antibiotics. J. Anim. Sci. **46**, 1447-1469

VISSIENNON, TH. (1990): Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Pathogenese der Clostridium perfringens Typ A-Enterotoxämie des Huhnes.
Leipzig, Univ., veterinärmed. Fak., Diss.

VISSIENNON, TH., JOHANNSEN, U. und KÖHLER, B. (1994a): Untersuchungen zur Pathologie und Pathogenese der Clostridium perfringens-Typ A-Enterotoxämie des Huhnes. 1. Versuche zur experimentellen Erzeugung der Krankheit, Versuchsansatz, klinisches Bild und Mortalitätsraten. Mh. Vet. Med. **49**, 23-28

VISSIENNON, TH., JOHANNSEN, U., MENGER, S. und KÖHLER, B. (1994b): Untersuchungen zur Pathologie und Pathogenese der Clostridium perfringens-Typ A-Enterotoxämie des Huhnes. 2. Pathomorphologische und bakteriologische Befunde nach experimenteller intraduodenaler Cl. perfringens-Typ A-Infektion (Sporen und vegetative Keime) und Toxiapplikation. Mh. Vet. Med. **49**, 93-102

VISSIENNON, TH., MENGER, S. and LANGHOF I. (1996): Hepatic and renal ultrastructural lesions in experimental Clostridium perfringens type A enterotoxemia in chickens.
Avian Dis. **40**, 720-724

VOETEN, A.C., MOGNON, J., JANSEGERS, L., and GEENEN, P. (1978): De werkzaamheid van een aantal anticoccidiosismiddelen. Tijdschr. Diergeneeskd. **103**, 1284-1289

VOETEN, A.C. and JANNSEN, B.A. (1985): A study of the effects of replacing monensin with lasalocid ionophore in the field control of coccidiosis in broilers. Vet. Q. **7**, 66-69

VOGEL., K. (1975): Gutachten über die klinische Erprobung des Präparates Erythromycin Bernburg im VEB KIM Königs Wusterhausen bei manifesten Clostridieninfektionen des Huhnes. VEB Serumwerk Bernburg. zit. nach KÖHLER, B. (1992)

VRANJES, M.V. and WENK, C. (1995): Influence of dietary enzyme complex on the performance of broilers fed on diets with and without antibiotic supplementation.
Br. Poult. Sci. **36**, 265-275

WAGES, D.P. and FICKEN, M.D. (1988): Skeletal muscle lesions in turkeys associated with the feeding of monensin. Avian Dis. **32**, 583-586

WAGNER, D. D., and THOMAS, O. P. (1977): A rye type growth depression of chicks fed pectin. Poult. Sci. **56**, 615-619

WAGNER, D.D., FURROW, R.D., AND BRADLEY, B.D. (1983): Subchronic toxicity of monensin in broiler chickems. Vet. Pathol. **20**, 353-359

WAIBEL, P.E., HALVORSON, J.C., NOLL, S.L., HOFFBECK, S.L. and DANIELS, H. (1991): Influence of virginiamycin on growth and efficiency of large white turkeys. Poult. Sci. **70**, 837-847

WALDENSTEDT, L. and ELWINGER, K. (1995): Effects of the coccidiostat narasin (monteban) on growth of broiler chickens in an Eimeria-free environment. Arch. Geflügelkd., Sonderheft 1, 61-62

WALDENSTEDT, L., ELWINGER, K., HOOSHMAND-RAD, P., THEBO, P. and UGGLA, A. (1998): Comparison between effects of standard feed and whole wheat supplemented diet on experimental Eimeria tenella and Eimeria maxima infections in broiler chickens. Acta Vet. Scand. **39**, 461-471

WALDENSTEDT, L., LUNDEN, A., ELWINGER, K., THEBO, P. and UGGLA, A. (1999a): Comparison between a live, attenuated anticoccidial vaccine and an anticoccidial ionophore, on performance of broilers raised with or without a growth promoter, in an initially eimeria-free environment. Acta Vet. Scand. **40**, 11-21

WALDENSTEDT, L., ELWINGER, K., THEBO, P. and UGGLA, A. (1999b): Effect of betaine supplement on broiler performance during an experimental coccidial infection. Poult. Sci. **78**, 182-189

WALLIS, I. (1996): Can symmorphosis explain metabolic diseases in broilers. Poultry Internat. **35**, May 1996, 42-44

WALTON, J.R. and BIRD, R.G. (1975): A possible mechanism to explain the growth promoting effect of feed antibiotics in farm animals: Zinc bacitracin induced cell wall damage in Escherichia coli in vitro. Zbl. Vet. Med. B **22**, 318-325

WALTON, J.R. (1983): Modes of action of growth promoting agents. Vet. Res. Commun. **7**, 1-7

WALTON, J. R. (1985): Criteria for the „ideal“ growth promoting agent. in: HELMUTH R. and BULLING, E. (Hrsg.): Proceedings of the symposium „criteria and methods for the microbiological evaluation of growth promoters in animal feeds“. Vet-Med Hefte 1/1985, Bundesgesundheitsamt, 172-179 zit. nach RICHTER et al. (1996)

WANG, G.T. and DAVIDSON, J. (1992): Comparative efficacy of ionophore/growth promoter combination for the controll of necrotic enteritis in chicken. in: XIX World`s Poultry Congress, Amsterdam 1992. Proceedings, 585-588

WANNER, M. (1999): Antimikrobielle Leistungsförderer - Rückblick und Alternativen. Schweiz. Arch. Tierheilk. **141**, 93-97

WARD, T.L., WATKINS, K.L., and SOUTHERN, L.L. (1990): Interactive effect of sodium zeolite A (Ethacal) and Monensin in uninfected and Eimeria acervulina.infected chicks. Poult. Sci. **69**, 276-280

WATANABE, K., WATANABE, J., KURAMITSU, S. and MARUYAMA, H.B. (1981): Comparison of the activity of ionophores with other antibacterial agents against anaerobes. Antimicrob. Agents Chemother. **19**, 519-525

WATKINS, B. A., MILLER, B. F., and NEIL, D. H. (1981): In vivo inhibitory effects of Lactobacillus acidophilus against pathogenic Echerichia coli in gnotobiotic chicks. Poult. Sci. **61**, 1298-1308

WATKINS, B. A., and MILLER, B. F. (1982): Competitive gut exclusion of avian pathogens by Lactobacillus acidophilus in gnotobiotic chicks. Poult. Sci. **62**, 1772-1779

WATKINS, K.L., BAFUNDO, K.W., and DONOVAN, D.J. (1990): Anticoccidial effect of monensin against Eimeria mitis and Eimeria dispersa. Poult. Sci. **69**, 1009-1011

WATKINS, K.L., SHRYOCK, T.R., DEARTH, R.N., and SAIF, Y.M. (1996): In-vitro antimicrobial susceptibility of Clostridium perfringens from commercial turkey and broiler chicken origin. Vet. Microbiol. **54**, 195-200

WEIS, K.F. and D.H. STRONG (1967): Some properties of heat-resistent and heat-sensitive strains of Clostridium perfringens. J. Bacteriol **93**, 21-26

WEGENER, H.C., AARESTRUP, F.M., JENSEN, L.B., HAMMERUM, A.M. and BAGER, F. (1999): Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe Emerg. Infect. Dis. **5**, 329-335

WELCH, C.C., PARSON, C.M., and BAKER, D.H. (1986): Further investigation on the dietary protein and Monensin level interrelationship in broiler chicks. Influence of Eimeria acervulina infection, increased dietary protein and level of feed intake. Poult. Sci. **65**, 1939-1944

WELTON, L.A., THAL, L.A., PERRI, M.B., DONABEDIAN, S., MCMAHON, J., CHOW, J.W. and ZERVOS, M.J. (1998): Antimicrobial resistance in enterococci isolated from Turkey flocks fed virginiamycin. Antimicrob. Agents Chemother. **42**, 705-708

WEPPELMANN, R.M., OLSON, G., SMITH, D.A., TAMAS, T., and VAN IDERSTINE, A. (1977): Comparison of anticoccidial efficacy, resistance and tolerance of narasin, monensin and lasalocid in chicken battery trials. Poult. Sci. **56**, 1550-1559

WERDELING, F., AMTSBERG, G. und TEWES, S. (1991): Zum Vorkommen enterotoxinbildender Clostridium perfringens-Stämme im Kot von Hunden und Katzen. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. **104**, 228-233

WERNER, G. and WITTE, W. (1999): Characterization of a new enterococcal gene, satG, encoding a putative acetyltransferase conferring resistance to streptogramin A compounds. Antimicrob. Agents Chemoth. **43**, 1813-1814

WHITLOCK, R.H. (1990): Feed additives and contaminants as a cause of equine disease. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. **6**, 467-478

WICKER, D. L., ISGRIGG, W. N., TRAMMELL, J. H., and DAVIS, R. B. (1977): The control and prevention of necrotic enteritis in broilers with zinc bacitracin. Poult. Sci. **56**, 1229-1231

WIEDEMANN, B. (1998): Epidemiologie der Antibiotikaresistenz: Identifikation und Verbreitung. 8. Herbstsymposium: Antibiotika und Resistenzproblematik, AfT und ATF, veterinärmed. Fak., Universität Leipzig.

WIERNUSZ, C.J. and TEETER, R.G. (1991): Research note: Maxiban effects on heat-distressed broiler growth rate and feed efficiency. Poult. Sci. **70**, 2207-2209

WIERUP, M. (1998): Preventive methods replace antibiotic growth promoters: ten years of experience from Sweden. APUA Newsletter **16**, 1-4

WIJEWANTA, E. A., and SENEVIRATNA, P. (1971): Bacteriological studies of fatal Clostridium perfringens Type-A infections in chickens. Avian Dis. **15**, 654-661

WILDFÜHR, G. (1977): Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie. Bd. 2. Verlag G. Thieme, Leipzig. 2. Aufl., 734-784

WILLIAMS, R.B., CARLYLE, W.W., BOND, D.R. and BROWN, I.A. (1999): The efficacy and economic benefits of Paracox, a live attenuated anticoccidial vaccine, in commercial trials with standard broiler chickens in the United Kingdom. Int. J. Parasitol. **29**, 341-255

WITTE, W. (1997): Impact of antibiotic use in animal fedding on resistance of bacterial pathogens in humans. Ciba Found. Symp. **207**, 61-75

WITTE, W. und KLARE, I. (1999): Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern: Mikrobiologisch-epidemiologische Aspekte. Bundesgesunheitsbl. **42**, 8-16

WOLF, H. (1973): Avilamycin, an inhibitor of the 30 s ribosomal subunit function. FEBS Letters **36**, 1981-186

WOLF, U., BAUER, D. and TRAUB, W. H. (1991): Collagenase of Clostridium perfringens type A: degradation of human complement component C1q. Int. J. Med. Microbiol. **276**, 27-35

WONG, D.T., BERG, D.H., HAMILL, R.H. and WILKINSON, J.R. (1977): Ionophorus properties of narasin, a new polyether monocarboxylic acid antibiotic, in rat liver mitochondria. Biochem. Pharmacol. **26**, 1373-1376

WOODFORD, N. (1998): Glycopeptide-resistant enterococcus: a decade of experience. J. Med. Microbiol. **47**, 849-862

WOSTMANN, B.S., WAGNER, M., and GORDON, H.A. (1960): Effect of procaine penicillin in chickens monocontaminated with Clostridium perfringens and with Streptococcus faecalis. in: Antibiotics Annual, 1959-1960. Antibiotica, New York. 873-878 zit. nach STUTZ et al. (1983b)

YAMANE, T., NAKAZATO, T., TAGAMI, M., YAMAMOTO, T., MORIYAMA, H., KOIKE, M., OHMORI, S., and KOSAKA, S. (1982): Relationship between monensin and sulphur amino acid requirements in broiler chickens. Br. Poult. Sci. **23**, 225-231

YEONG, S.W. (1994): Promoting growth efficiency in ducks. Poultry Internat. **33**, July 1994, 12-13

YOSHIDA, T., NAKAYAMA, Y., NAGURA, H., TOYODA, T., NISHIKAWA, K., HAMAGUCHI, M., and NAGAI, Y. (1986): Inhibition of the assembly of Newcastle disease virus by monensin. Virus Res. **4**, 179-195

YURDUSEV, N., NICOLAS, J. L., LADIRE, M., DUCLUZEAU, R., and RAIBAUD P. (1987): Antagonistic effect exerted by three stricktly anaerobic strains against various strains of Cl. perfringens in gnotobiotic rodent intestinens. Can. J. Microbiol. **33**, 226-231

YURDUSEV, N., LADIRE, M., DUCLUZEAU, R., and RAIBAUD, P. (1989): Antagonism exerted by an association of a Bacteroides thetaiotaomicron strain and a Fusobacterium necrogenes strain against Clostridium perfringens in gnotobiotic mice and in fecal suspensions incubated in vitro. Infect. Immun. **57**, 724-731

ZÄHNER, H. and FIEDLER, H.-P. (1995): The need for new antibiotics: possible ways forward. in: HUNTER, P.A., DARBY, G.K. and RUSSEL, N.J. (Hrsg.): Fifty years of antimicrobials: past perspectives and future trends. Cambridge University Press, 1995, 67-84

ZECKHAUSER, R.J. and VISCUSI, W.K. (1990): Risk within reason. Science **248**, 559-564

ZHU, G. and MCDOUGALD, L.R. (1992): Characterization in vitro and in vivo of resistance to ionophores in a strain of Eimeria tenella. J. Parasitol. **78**, 1067-1073

ZIMMERMANN, J. (1971): Klimamessungen in Geflügelmastställen während der Zeit des Auftretens der nekrotisierenden Enteritis. Deutsche Geflügelwirtschaft **23**, 58-61

ZIV, G. (1980): Preliminary clinical pharmacological investigations of tylosin and tiamulin in chickens. Tijdschr. Diergeneeskd.**105**, 206-210

Richtlinien, Gesetze und Verordnungen

geltendes Gemeinschaftsrecht

Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung
Amtsbl. Nr. L 270 vom 14.12.1970 S. 0001 - 0017
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1970/de_370L0524.html]

Richtlinie 87/153/EWG des Rates vom 16. Februar 1987 zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernaehrung
Amtsbl. Nr. L 064 vom 07.03.1987 S. 0019 - 0028
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1987/de_387L0153.html]

Richtlinie 93/113/EG des Rates vom 14. Dezember 1993 über die Verwendung und Vermarktung von Enzymen, Mikroorganismen und deren Zubereitungen in der Tierernährung
Amtsbl. Nr. L 334 vom 31.12.1993 S. 0017- 0023
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1993/de_393L0113.html]

93/342/EWG: Entscheidung der Kommission vom 12. Mai 1993 über die Kriterien zur Einstufung von Drittländern hinsichtlich der Geflügelpest und der Newcastle- Krankheit
Amtsbl. Nr. L 137 vom 08.06.1993 S. 0024 – 0030
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1993/de_393D0342.html]

Richtlinie 97/6/EG der Kommission vom 30. Januar 1997 zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung
Amtsbl. Nr. L 035 vom 05.02.1997 S. 0011 - 0013
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1997/de_397L0006.html]

Verordnung (EG) Nr. 2821/98 der Kommission vom 17. Dezember 1998
zur Änderung - hinsichtlich des Widerrufs der Zulassung bestimmter Antibiotika - der Richtlinie 70/524/EWG über Zusatzstoffe in der Tierernährung
Amtsbl. Nr. L 351 vom 29.12.1998 S. 0004 - 0007
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1998/de_398R2821.html]

Verordnung (EG) Nr. 2786/98 der Kommission vom 22. Dezember 1998
zur Änderung der Zulassungsdauer von Zusatzstoffen gemäß Artikel 9i Absatz 1 der Richtlinie 70/524/EWG des Rates
Amtsbl. Nr. L 347 vom 23.12.1998 S. 0025 - 0028
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1998/de_398R2786.html]

Verordnung (EG) Nr. 2788/98 der Kommission vom 22. Dezember 1998 zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG über Zusatzstoffe in der Tierernährung hinsichtlich der Rücknahme der Zulassung bestimmter Wachstumsförderer
Amtsbl. Nr. L 347 vom 23.12.1998 S. 0031 - 0032
[http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1998/de_398R2788.html]

nationales Recht

Futtermittelgesetz vom 2. Juli 1975
(BGBl. I S. 1745-1753)
in der Neufassung des Futtermittelgesetzes vom 02. August 1995 aufgrund des Artikels 3 des Zweiten Gesetzes zur Änderung des Futtermittelgesetzes vom 25. Juli 1995
(BGBl. I S. 986-989)

Futtermittelverordnung
Neufassung vom 11. November 1992
(Neufassung der Futtermittelverordnung auf Grund des Artikels 2 der Zehnten Verordnung zur Änderung der Futtermittelverordnung vom 22. Juni 1992
(BGBl. I S. 1098)

Verordnung zur Änderung der Verordnung über die Aufhebung der futtermittelrechtlichen Zulassung von Avoparcin und Ronidazol als Zusatzstoff vom 8. Juli 1996
(BGBl. I S. 947)

Anlagenverzeichnis

Anlage 1 Nährmedien

Anlage 2 Zusammenstellung der erfolgreich prophylaktisch bzw. metaphylaktisch zur Bekämpfung der NE des Haushuhns eingesetzten Antibiotika und Chemotherapeutika mit den hierzu verwendeten Konzentrationen

Anlage 3 MIC-Werte ausgewählter Antibiotika und Chemotherapeutika in ihrer Wirksamkeit gegenüber *Cl. perfringens* im Zeitraum von 1972 bis 1996

Anlage 4 Die nach Erlaß der Verordnungen (EG) Nr. 2821 der Kommission vom 17. Dezember 1998 sowie Nr. 2788/98 der Kommission vom 22. Dezember 1998 noch zugelassenen antimikrobiellen Leistungsförderer

Anlage 5 Verbleibende Säulendiagramme zu Morbidität und Mortalität

Anlage 6 Statistische Kennzahlen der Körpermasseentwicklung im Versuch 1

Anlage 7 Statistische Kennzahlen der Körpermasseentwicklung im Versuch 2

Anlage 8 Statistische Kennzahlen der Körpermasseentwicklung im Versuch 3

Anlage 9 Statistische Kennzahlen der pH-Werte aus Kotproben von Versuchshühnern

Anlage 10 Statistische Kennzahlen der TS-Werte aus Kotproben von Versuchshühnern

Anlage 11 Statistische Kennzahlen der quantitativen *Cl. perfingens*-Bestimmung

Anlage 12 Statistische Kennzahlen der quantitativen *Cl. perfingens*-Bestimmung aus Ileum und Caecum CPE-verendeter Hühner

Anlage 1

Nährmedien

Nährmedium zur Salmonellenanreicherung

Tetrathionat-Kristallviolett-Anreicherung nach PREUSS (1949) zur Salmonellenanreicherung

Pepton N 15	4,3	
Pepton N 11	4,3	
NaCl		6,4
Kaliumtetrathionat	20,0	
Kristallviolett	0,005	

Nach Sterilisation und Abkühlung erfolgt der Zusatz von Kaliumtetrathionat, Abfüllung in Reagenzgläser und fraktionierte Sterilisation.

Nährmedium zur Anzüchtung von *Cl. perfringens*

Tarozzi-Bouillon (TAROZZI; 1905)

500 g Leber in 1.000 ml aqua dest. 30 min. kochen, filtrieren (Filtrat: Leberwasser, Rückstand: Leberstückchen), zu 1.000 ml Leberwasser 10 Pepton N 11, N 14, 3 Nacl und 2 $NaHPO_4$, pH 7,6, filtrieren, Abfüllung mit 6-7 cm Schichthöhe in Kulturröhrchen, denen vorher kleine, gründlich abgespülte Leberstückchen auf 1,5 cm Höhe zugegeben wurden. Sterilisation 3mal im Dampftopf 30 min, pH etwa 7,2.

Nähragar zur Isolierung und Keimzahlbestimmung vegetativer Formen sowie Sporenformen von *Cl. perfringens*

Tryptose-Sulfit-Cycloserin-Agar (TSC-Agar) nach HARMON et al. (1971)

Zusammensetzung (g/Liter)			
Tryptose			15,0
Pepton aus Sojamehl		5,0	
Hefeextrakt		5,0	
Natriumdisulfit		1,0	
Ammoniumeisen(III)-citrat	1,0		
Agar-Agar			15,0
zusätzlich:			
Cycloserin		0,5	

42 g/l lösen, nach Möglichkeit in kleine Gefäße abfüllen, autoklavieren (15 min. bei 121°C). In den verflüssigten und auf ca. 50°C abgekühlten Basisnährboden 0,5 g/Liter Cycloserin (10 ml/Liter einer sterilfiltrierten 5%igen Lösung) einmischen und in Schalen gießen.

Anlage 2

Zusammenstellung der erfolgreich prophylaktisch bzw. metaphylaktisch zur Bekämpfung der NE des Haushuhns eingesetzten Antibiotika und Chemotherapeutika mit den hierzu verwendeten Konzentrationen

Wirkstoff	Dosis (ppm)	Quelle
Amprolium	125	ARAKAWA und OHE (1975)
Avoparcin	20	PRESCOTT (1979)
	7,5	HOFSHAGEN und KALDHUSDAL (1992)
	10	WANG und DAVIDSON (1992)
	15	
+ Monensin	15+100	ELWINGER et al. (1998)
+ Maduramycin	15+5	
Avilamycin	10	
+ Maduramycin	10 + 5	ELWINGER et al. (1998)
Zn-Bacitracin	200	NAIRN und BAMFORD (1967)
	50	TRAMEL et al. (1975)
	33	WICKER et al. (1977)
	53 - 110	PRESCOTT at al. (1978)
		PRESCOTT (1979)
	55	STUTZ et al. (1983b,d)
	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
	100	ROSEN (1991)
	40	WANG und DAVIDSON (1992)
+ Amprolium	50+125	BROUSSARD et al. (1986)
+ Zoalen	10+125	MØORCH (1973)
Bacitracinme-thylendisalicylat	50	KLING und QUARLES (1995)
Bambermycin	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
Carbadox	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
Chloramphenicol	3	KÖHLER et al. (1974a)
Clopidol	125	OHE und ARAKAWA (1975)
Efrotomycin	11	STUTZ et al. (1983a)
Erythromycin	10	VOGEL (1975)
	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
Ethopabat	8	ARAKAWA und OHE (1975)
Flavomycin	2	KLING und QUARLES (1995)
Lincomycin	2 - 4	MAXEY und PAGE (1977)
	20	TRUSCOTT uns AL-SHEIKLY (1977)
	17	HAMDY et al. (1982)
	4,4	STUTZ und LAWTON (1984a)
	4	KLING und QUARLES (1995)

Wirkstoff	Dosis (ppm)	Quelle
Nitrofurane		
▪ Furazolidon	400	NAIRN und BAMFORD (1967)
	10	KÖHLER et al. (1974a)
▪ Nitrovin	10	SMITH (1972)
	10	MØRCH (1982)
Nitroimidazole		
▪ Metronidazol	20 mg/kg KM in Tränke	DAS et al. (1997a)
Penicilline	200	NAIRN und BAMFORD(1967)
	10	SMITH (1972)
	45 - 55	POWELL et al. (1974)
	12	ARAKAWA und OHE (1975)
	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
	-	DAS et al. (1997a)
▪ Ampicillin	10	SMITH (1972)
▪ Phenoxy-Methyl-Penicillin	-	WIERUP (1998)
Tetracycline		
▪ Tetracyclin	66	VOGEL (1975)
▪ Chlortetra-cyclin	22	ARAKAWA und OHE (1975)
	20	PRESCOTT (1979)
	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
	10 ml/l Tränke	DAS et al. (1997a)
▪ Oxytetracyclin	66	JYLLING und MØRCH (1969)
	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
	300	CYGAN (1987)
Thiopeptin	2	ARAKAWA und OHE (1975)
	16,5	STUTZ et al. (1983c)
Tylosin	10	SMITH (1972)
	2	KÖHLER et al. (1974a)
	15	VOGEL (1975)
	55	STUTZ und LAWTON (1984a)
	-	WIERUP (1998)
Virginiamycin	10	SMITH (1972)
	16,5	STUTZ und LAWTON (1984a)
	10	KLING und QUARLES (1995)
	20 - 30	SHANE (1984b)
	33	GEORGE et al. (1982)
	11	WANG und DAVIDSON (1992)
▪ Stafac®-20	500	DAS et al (1997a)

Anlage 3

MIC-Werte ausgewählter Antibiotika und Chemotherapeutika in ihrer Wirksamkeit gegenüber *Cl. perfringens* im Zeitraum von 1972 bis 1996

Wirkstoff	SMITH (1972)	DUTTA et al. (1983)	STUTZ and LAWTON (1984a)	KONDO (1988)	BENNO et al. (1988b)	DEVRIESE et al. (1993)	WATKINS et al. (1996)
	median	* von - bis	median	* MIC_{90}	* MIC_{90}	** MIC_{90}	* MIC_{90}
Penicillin							0,25
Benzyl-Penicillin	0,06			0,65			
Phenoxy-methylpenicillin	0,25						
Ampicillin	0,06			0,30			
Tetracyclin				22,92			
Oxy-tetracyclin	64		0,05	38,33			
Chlor-tetracyclin			< 0,2	10,30			
Erythromycin			3,1	1,39			
Tylosin	0,5	≤ 0,5	0,78	0,33		≤ 0,12	2
Spiramycin		0,25-8					
Streptomycin			> 100	> 100			
Lincomycin		0,5-4	1,6				> 256
Enramycin				0,49	0,4		
Thiopeptin				0,15	3,2		
Virginiamycin	0,5	0,25-1	0,02	0,38	3,2	0,25	16
Bacitracin	0,81	6,76	3,1	32,70	> 100	0,5	> 256
Vancomycin				1,59			
Avoparcin		0,5-2		0,39		0,25	0,13
Chloro-polysporin-C				0,15			
Monensin		0,5-4		5,45	3,2		1
Narasin				0,73			0,5
Salinomycin					0,4	≤ 0,12	
Lasalocid				1,23			
Rifampicin				0,024			
Nalidixinsäure				9,93			
Avilamycin						0,5	0,5
Flavomycin	> 800	> 32				≥ 64	
Furazolidon	0,12		1,6				
Nitrovin	0,5	≤ 0,5					
Arsanilsäure			> 100				
Bambermycin			> 100				
Sulfathiazol			> 100				
Colistin					> 100		
Carbadox		0,5	0,05				

MIC_{90} - minimale inhibitorische Konzentration bei 90 % der untersuchten Isolate
* - Isolate aus Hühnerhaltung, ** - Isolate verschiedener Nutztierspezies

Anlage 4

Die nach Erlaß der Verordnungen (EG) Nr. 2821 der Kommission vom 17. Dezember 1998 sowie Nr. 2788/98 der Kommission vom 22. Dezember 1998 noch zugelassenen antimikrobiellen Leistungsförderer

EWG.-Nr.	Bezeichnung	Chemische Bezeichnung/ Beschreibung
E 717	**Avilamycin**	$C_{57-62}H_{82-90}Cl_{1-2}O_{31-32}$ (Mischung von Oligosacchariden der Gruppe Orthosomycine gebildet durch *Streptomyces viridochromogenes*, NRRL 2860) **Zusammensetzung der Antibiotikafaktoren: Avilamycin A: mind. 60 v.H.; Avilamycin B: max 18 v.H.; Avilamycin A+B: min. 70 v.H.; Sonstige Einzelavilamycine: max 6 v.H.**
E 712	**Flavophospholipol**	$C_{70}H_{124}O_{40}N_6P$
E 714	**Monensin-Natrium**	$C_{36}H_{61}O_{11}Na$ (Monocarboxylsäure-Polyether-Natriumsalz gebildet von *Streptomyces cinnamonensis*)
E 716	**Salinomycin-Natrium**	$C_{46}H_{69}O_{11}Na$ (Monocarboxylsäure-Polyether-Natriumsalz gebildet von *Streptomyces albus*) **Gehalt an Elaiophylin: weniger als 42 mg/kg Salinomycin-Natrium;** **Gehalt an 17-Epi-20-Desoxy-Salinomycin: weniger als 40 g/kg Salinomycin-Natrium**

EWG.-Nr.	Bezeichnung	Tierart oder Tierkategorie	Höchstalter der Tiere	Gehalte an Zusatzstoffen		Sonstige Bestimmungen a) Verwendungsbeschränkungen b) Futtermittelarten c) Gebrauchsanweisung, Empfehlung d) Besondere herstellungsbedingte Eigenschaften
				min	max	
E 717	**Avilamycin**	Masthühner		2,5	10	
		Ferkel	4 Monate	20	40	
		Schweine	6 Monate	10	20	
E 712	**Flavophospholipol**	Legehennen		2	5	
		Truthühner	26 Wochen	1	20	
		Sonstiges Geflügel außer Enten, Gänsen, Tauben	16 Wochen	1	20	
		Ferkel	3 Monate	10	25	a) nur in Milchaustauschfuttermitteln
		Schweine	6 Monate	1	20	
		Pelztiere außer Kaninchen		2	4	
		Kaninchen		2	4	
		Kälber	6 Monate	6	16	
			6 Monate	8	16	a) nur in Milchaustauschfuttermitteln
		Mastrinder		2	10	c[1]) Angabe in der Gebrauchsanweisung
E 714	**Monensin-Natrium**	Mastrinder		10	40	c[2]) Angabe in der Gebrauchsanweisung
E 716	**Salinomycin-Natrium**	Ferkel	4 Monate	30	60	c[3]) Angabe in der Gebrauchsanweisung
		Schweine	6 Monate	15	30	c[3]) Angabe in der Gebrauchsanweisung

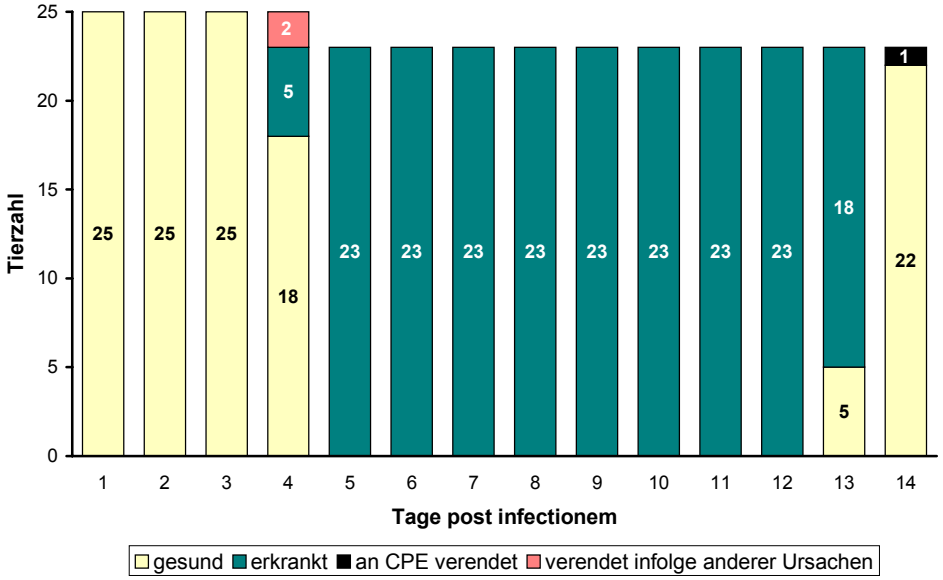
c[1]) „In Ergänzungsfuttermitteln darf die Höchstmenge in der Tagesration nicht überschreiten: 40 mg für 100 kg Tierkörpergewicht, 1,5 mg für jeweils 10 kg Tierkörpergewicht darüber“

c[2]) „In Ergänzungsfuttermitteln darf die Höchstmenge in der Tagesration nicht überschreiten: 140 mg für 100 kg Tierkörpergewicht, 6 mg für jeweils 10 kg Tierkörpergewicht darüber“, „Gefährlich für Einhufer“, „Dieses Futtermittel enthält einen Zusatzstoff aus der Gruppe der Ionophoren, gleichzeitige Verabreichung bestimmter Tierarzneimittel (z.B. Tiamulin) kann kontraindiziert sein.“

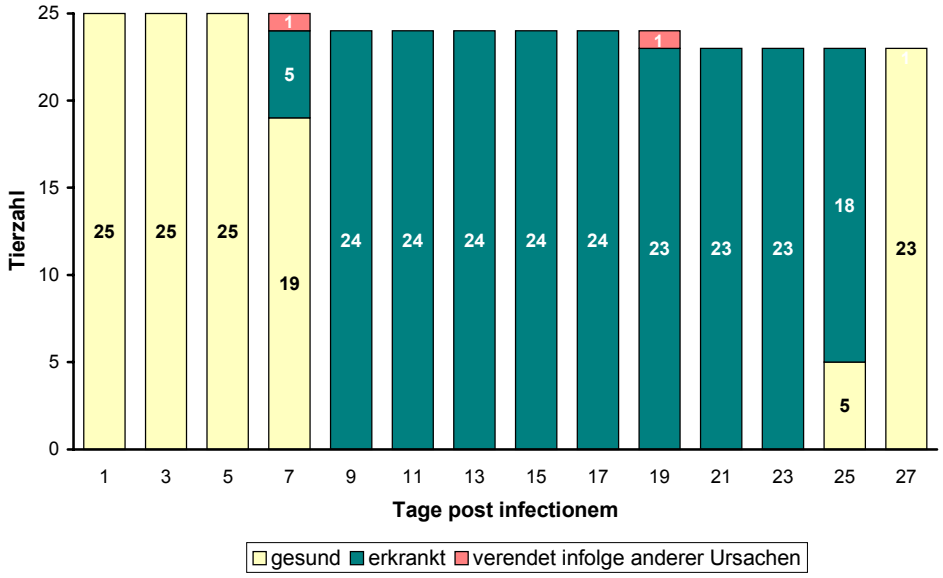
c[3]) „Gefährlich für Einhufer“, „Dieses Futtermittel enthält einen Zusatzstoff aus der Gruppe der Ionophoren, gleichzeitige Verabreichung bestimmter Tierarzneimittel (z.B. Tiamulin) kann kontraindiziert sein.“

Anlage 5

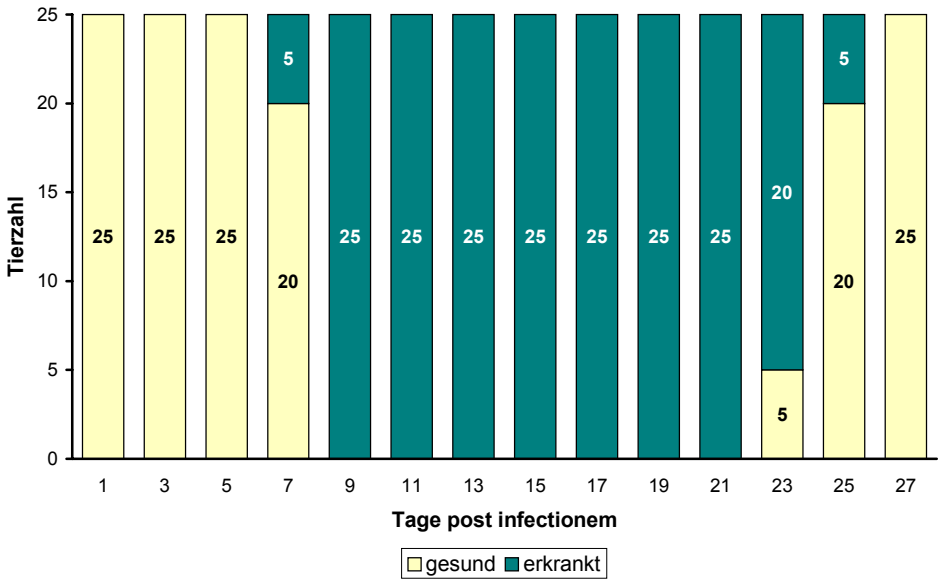
Verbleibende Säulendiagramme zu Morbidität und Mortalität



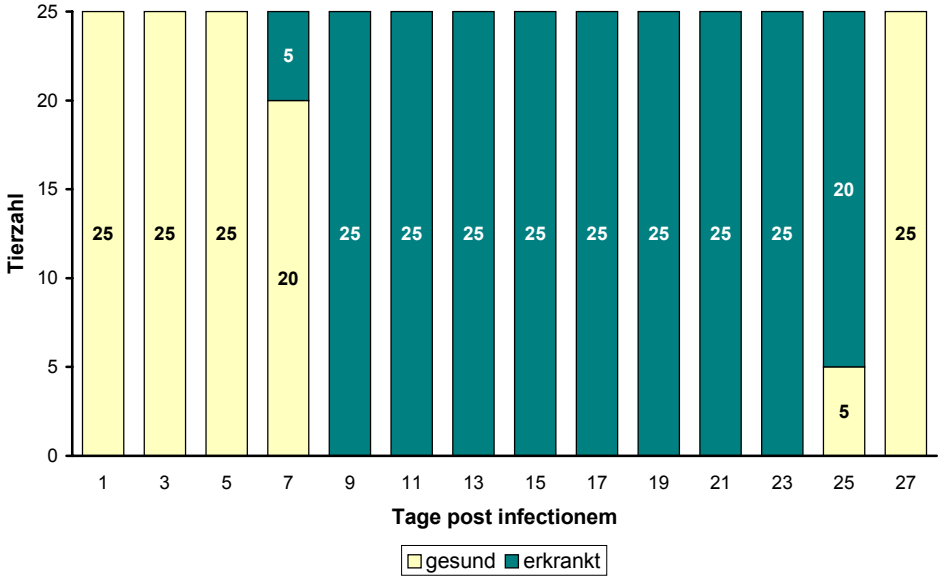
Versuch 1
AVO



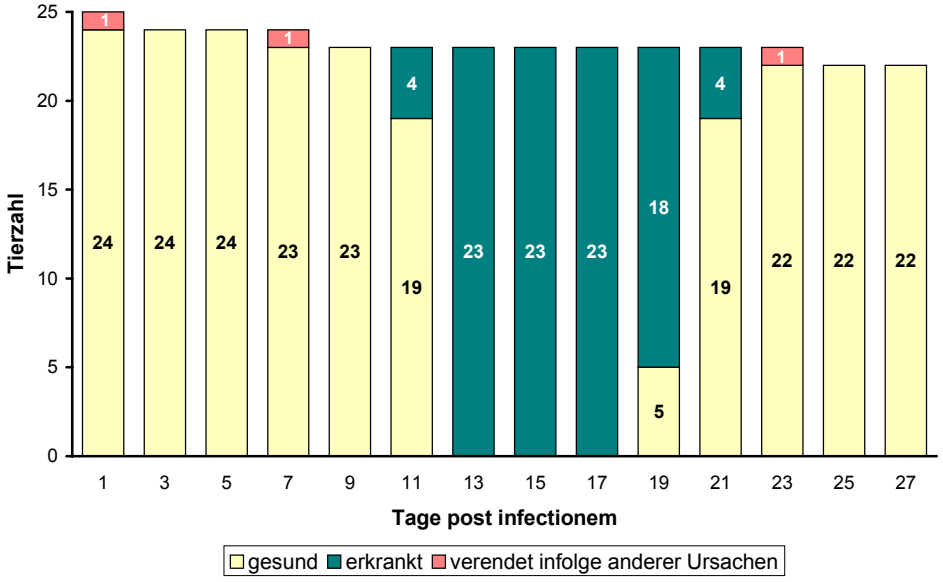
Versuch 1
VIR



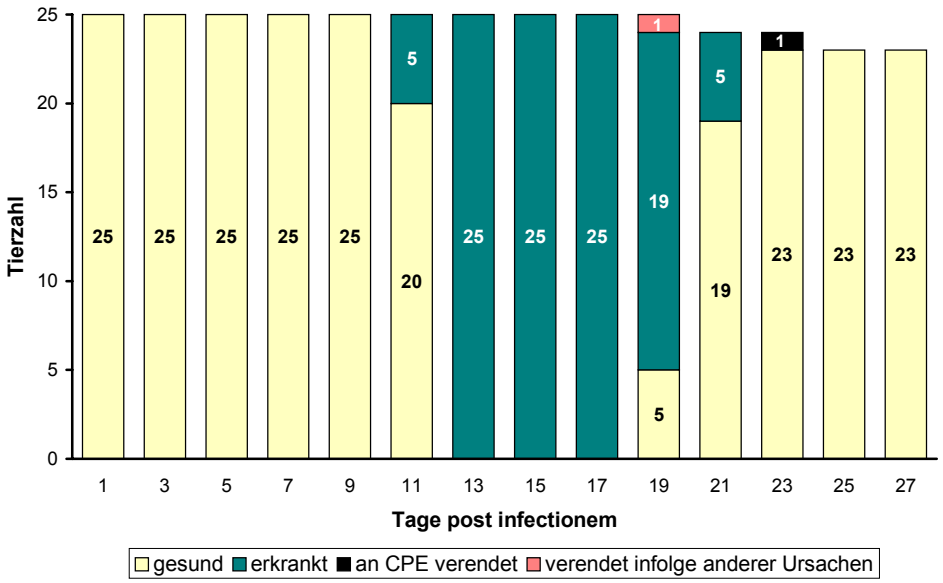
Versuch 1
NAR
MON
(gleiche Ergebnisse)



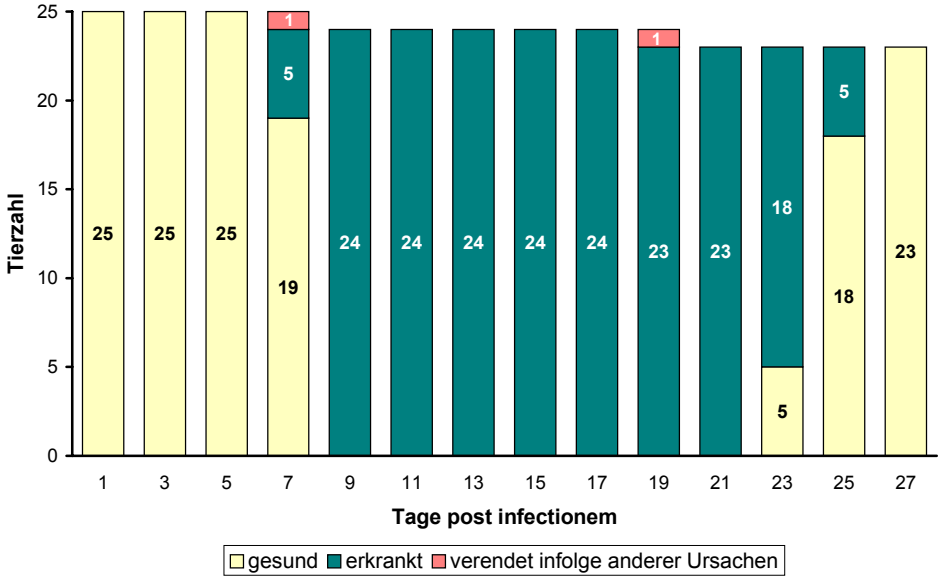
Versuch 1
POS+TYL



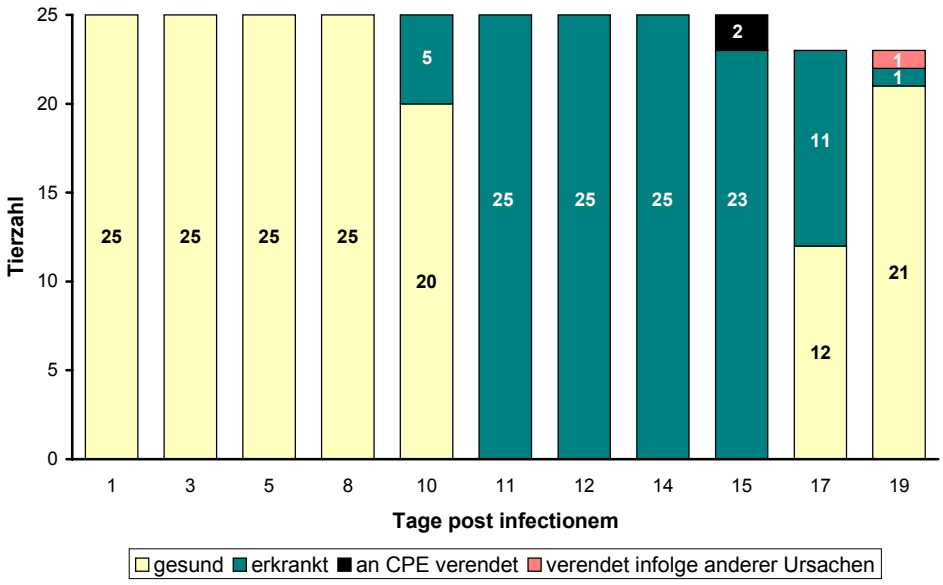
Versuch 1
AVI+NAR



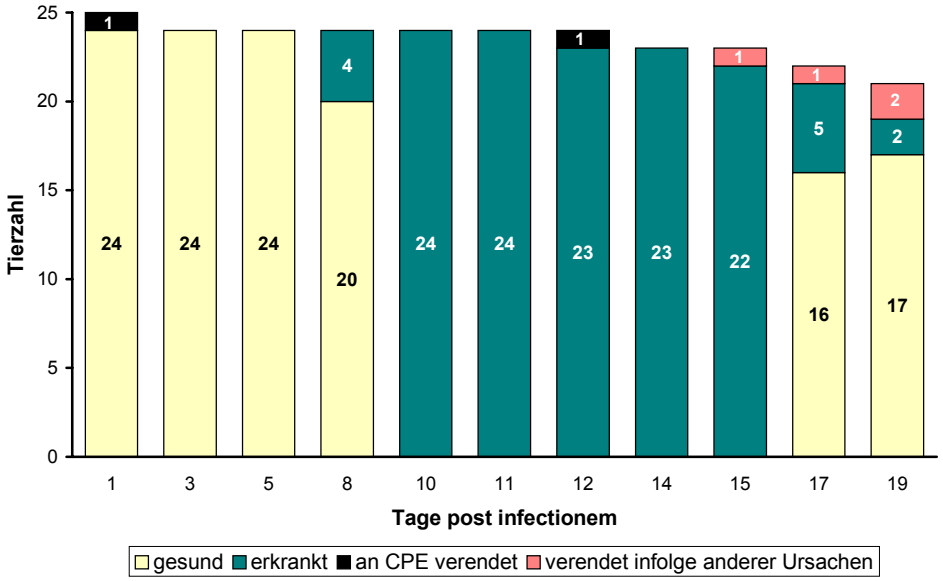
Versuch 1
AVI+MON



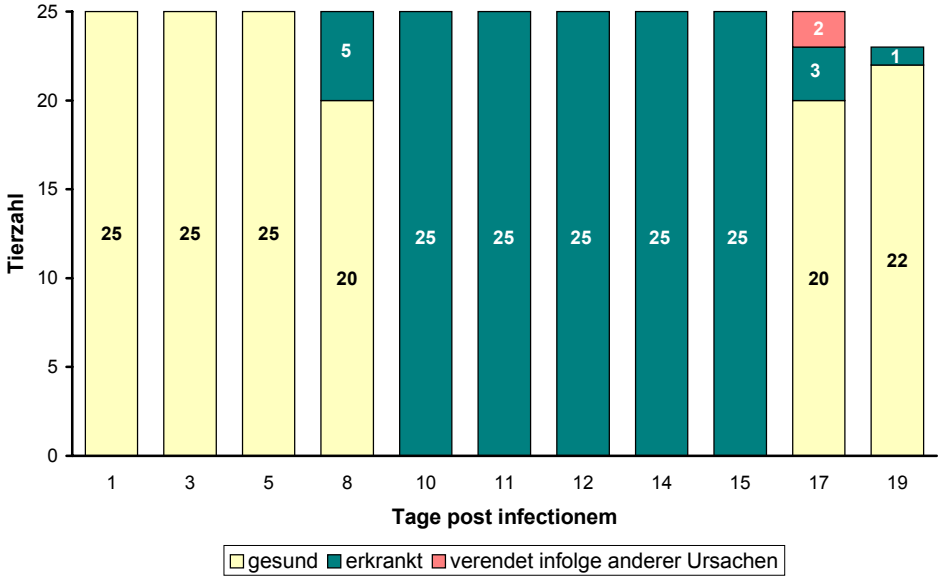
Versuch 1
NAR+TYL



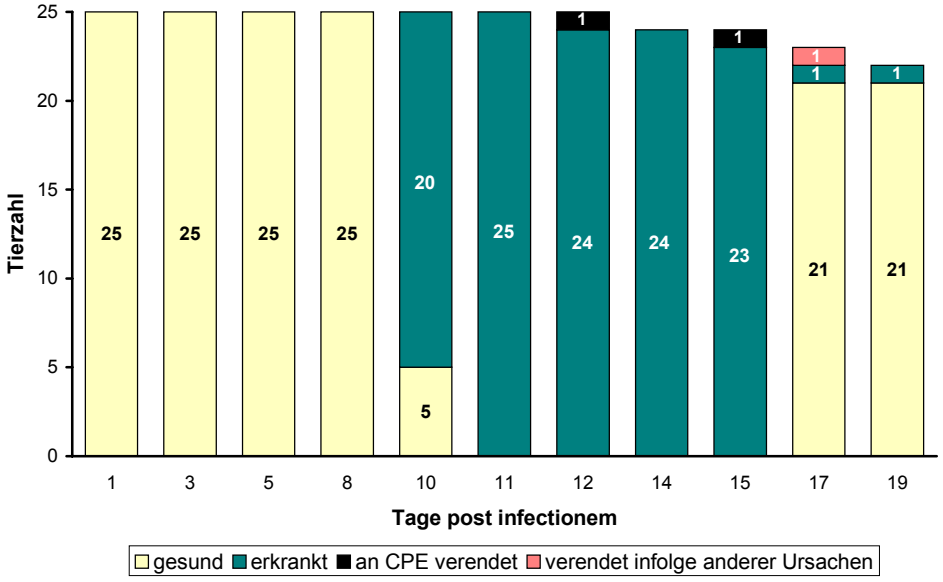
Versuch 2
AVI



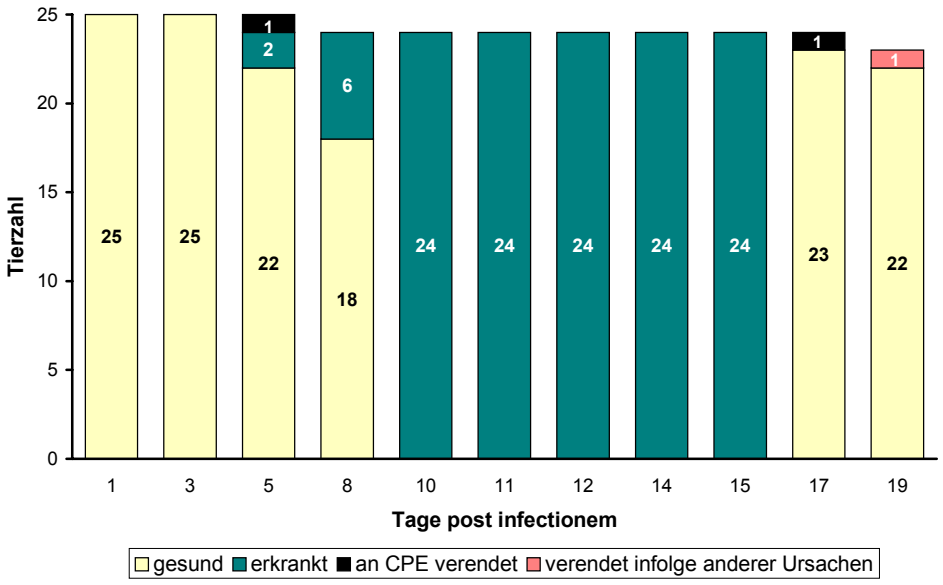
Versuch 2
AVO



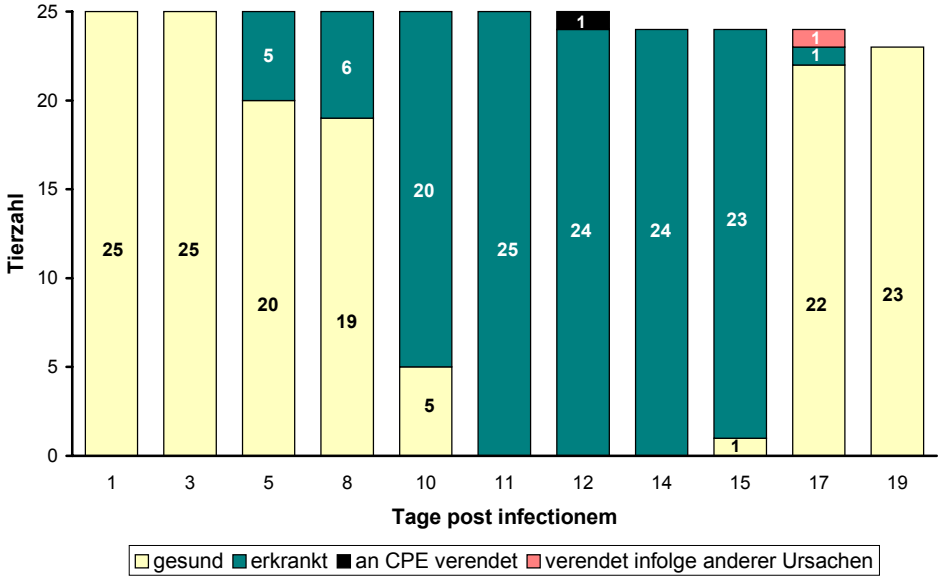
Versuch 2
VIR



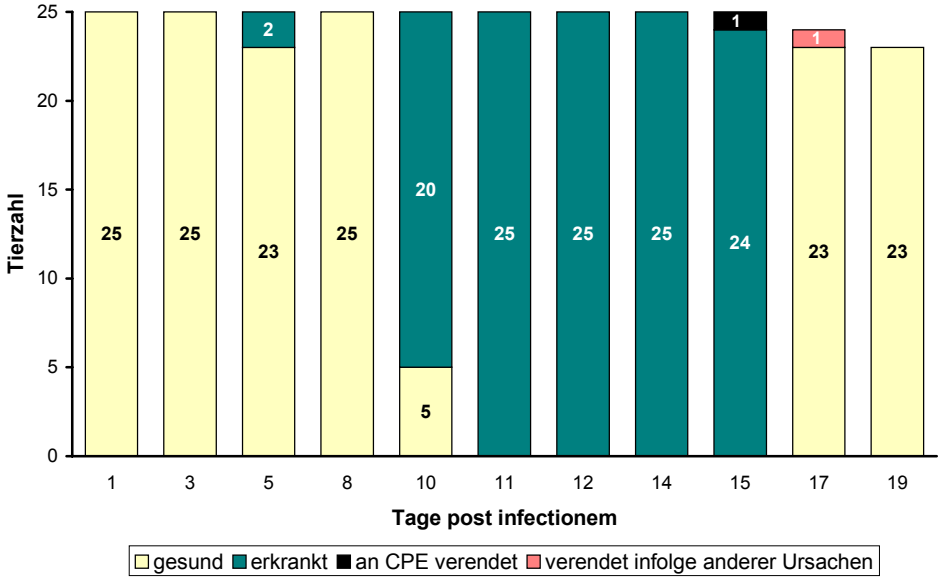
Versuch 2
NAR



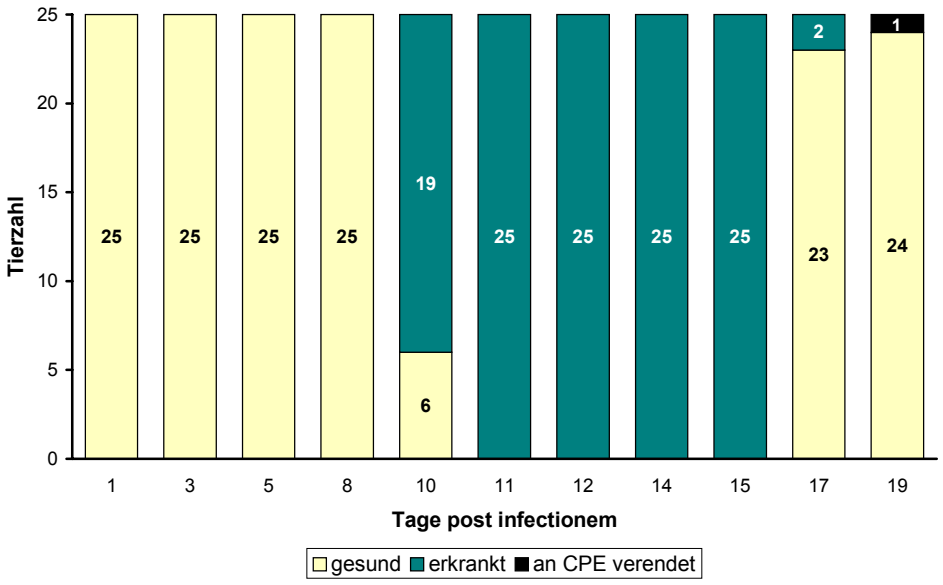
Versuch 2
MON



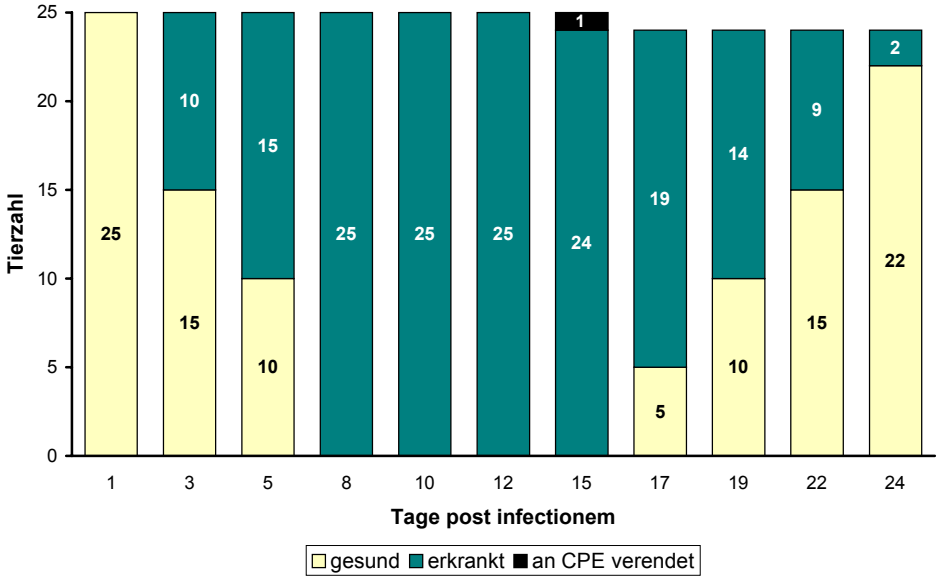
Versuch 2
AVI+NAR



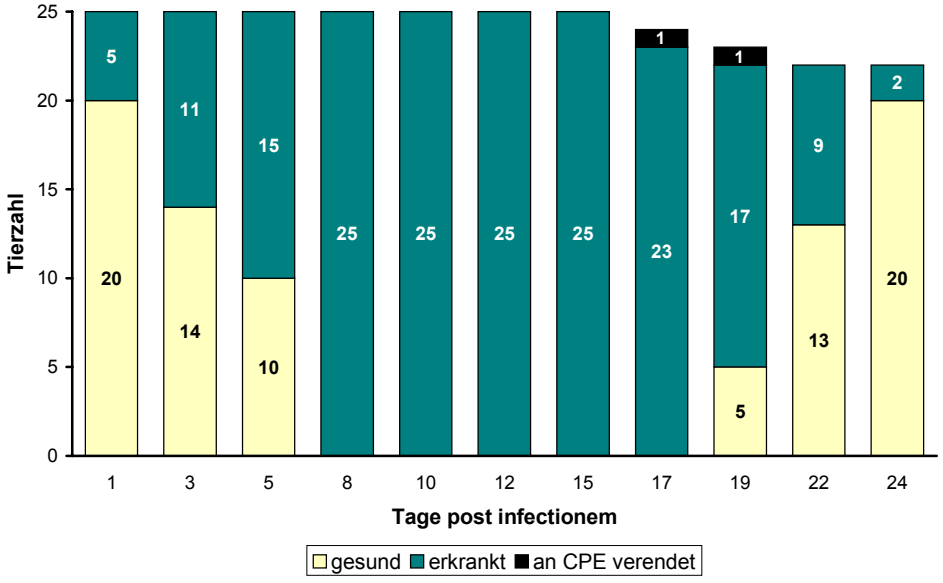
Versuch 2
AVI+MON



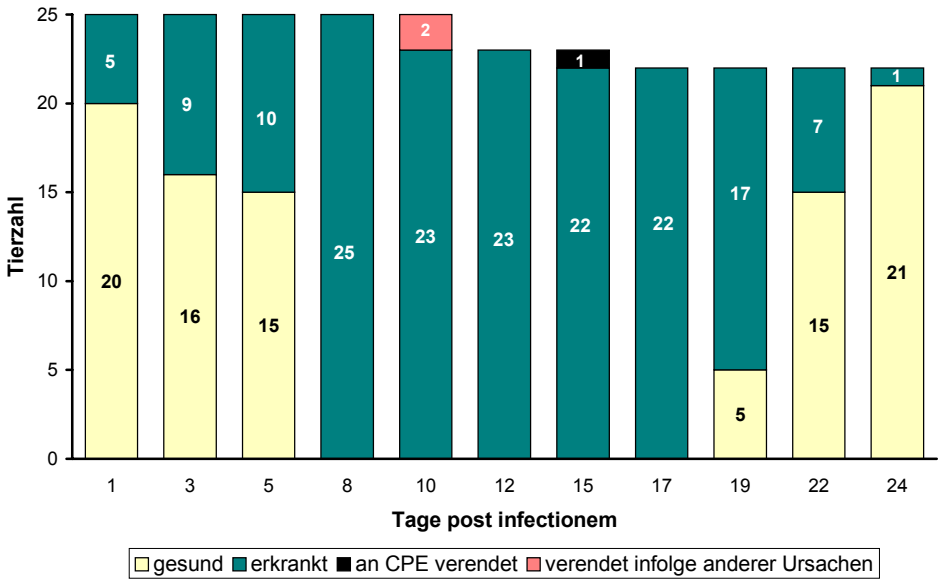
Versuch 2
NAR+TYL



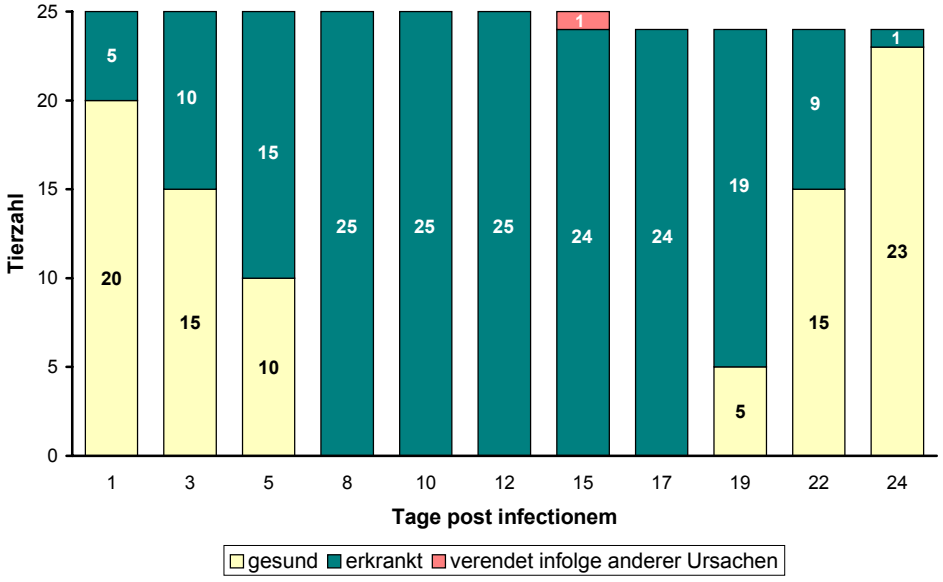
Versuch 3
AVO



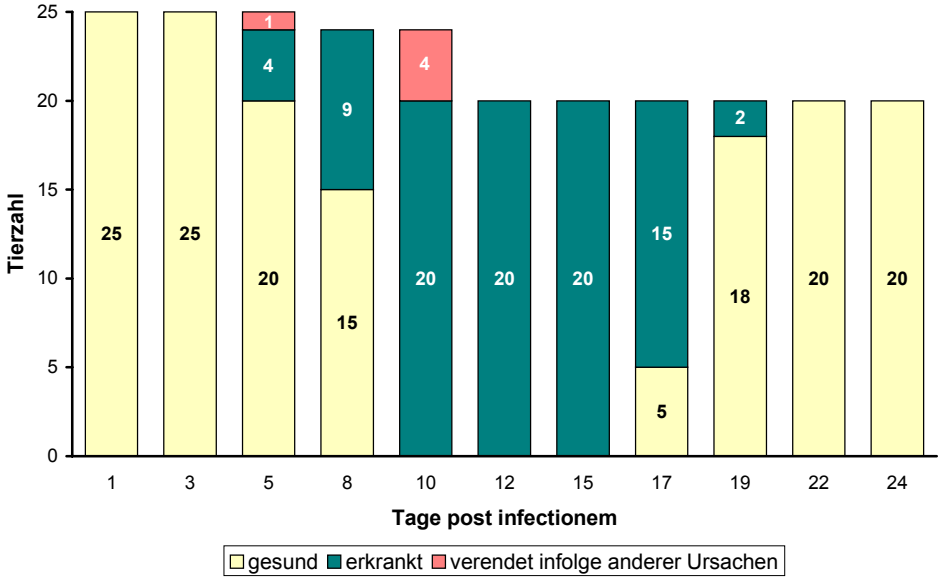
Versuch 3
VIR



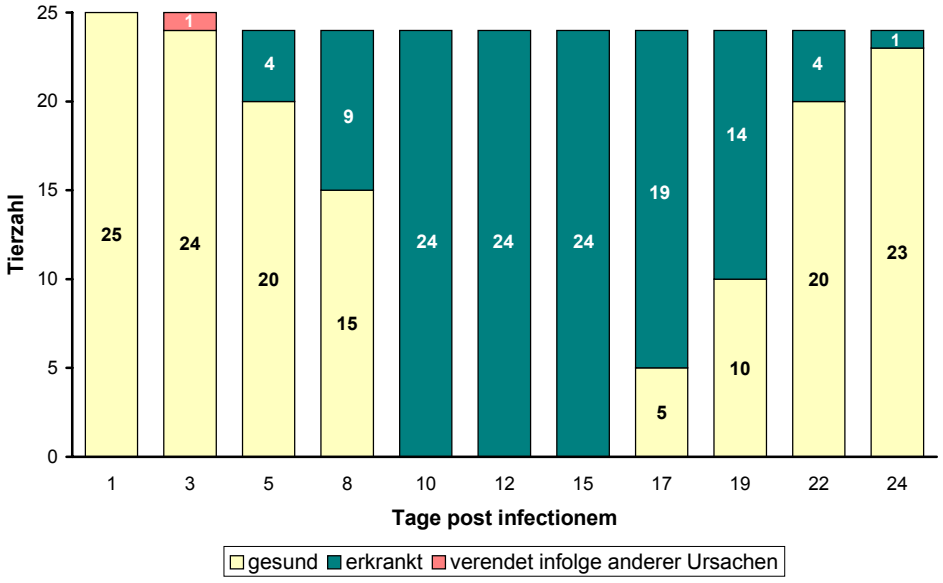
Versuch 3
NAR



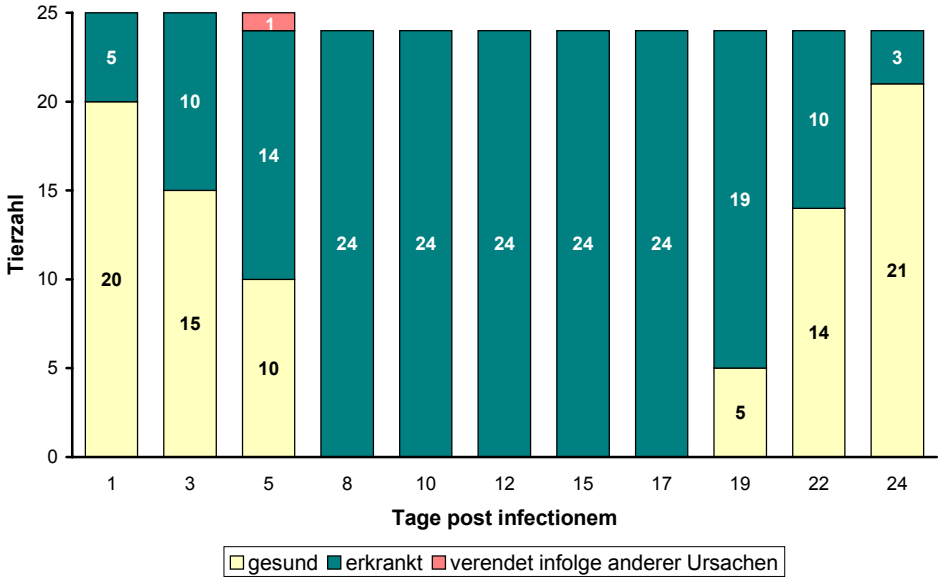
Versuch 3
MON



Versuch 3
AVI+NAR



Versuch 3
AVI+MON



Versuch 3
NAR+TYL

Anlage 6

Statistische Kennzahlen der Körpermasseentwicklung im Versuch 1

(alle Gewichtsangaben in Gramm)

Lebenstag 1

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	42,000	42,3520	3,3199	36,3000	50,1000
POS	25	43,000	43,2360	4,2786	35,7000	54,8000
AVI	25	43,400	42,5720	4,0243	33,5000	50,0000
AVO	25	42,200	43,2280	4,1701	35,4000	55,2000
VIR	25	*43,100*	42,6840	3,6159	36,0000	48,6000
NAR	25	43,700	43,1000	3,9827	32,4000	51,1000
MON	25	42,400	42,0600	3,3973	34,7000	48,0000
POS+TYL	25	42,600	43,3560	2,7359	37,3000	48,7000
AVI+NAR	25	42,500	43,2640	2,7919	39,6000	48,7000
AVI+MON	25	44,000	44,6200	4,7566	34,8000	59,6000
NAR+TYL	25	42,500	42,8640	2,4981	36,9000	47,7000
TOTAL	275		43,0305	3,6519	32,4000	59,6000

Lebenstag 3

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	52,800	54,0320	4,8323	43,1000	63,7000
POS	25	53,600	52,9080	5,7495	43,0000	66,9000
AVI	25	53,900	53,6320	4,5314	46,6000	61,0000
AVO	25	53,300	54,2320	4,6191	45,5000	66,3000
VIR	25	56,900	55,1480	4,5763	44,0000	61,7000
NAR	25	56,000	55,1600	4,5082	45,7000	62,3000
MON	25	53,100	53,8880	3,4517	47,5000	62,7000
POS+TYL	25	54,600	55,1040	4,6473	48,9000	66,1000
AVI+NAR	25	54,600	55,6840	4,4614	48,0000	63,5000
AVI+MON	25	54,700	55,5720	4,9885	48,6000	69,4000
NAR+TYL	25	53,100	53,7840	4,8315	43,1000	61,2000
TOTAL	275		54,4676	4,6772	43,0000	69,4000

Lebenstag 5

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	66,900	67,9080	7,1497	50,1000	80,1000
POS	25	67,600	67,2960	8,3252	52,6000	87,8000
AVI	25	70,400	69,2200	7,5621	53,0000	83,1000
AVO	25	69,700	68,9720	7,8466	46,7000	81,3000
VIR	25	73,800	72,2600	7,4661	53,6000	83,6000
NAR	25	73,100	71,7520	9,1614	54,0000	89,6000
MON	25	67,900	68,9240	6,5258	58,0000	81,3000
POS+TYL	25	73,300	72,3360	7,6292	58,2000	89,2000
AVI+NAR	25	71,000	69,8880	8,7220	49,8000	88,8000
AVI+MON	25	73,200	73,6880	7,7912	59,0000	92,7000
NAR+TYL	25	72,000	72,8320	9,5824	57,6000	92,0000
TOTAL	275		70,4615	8,1464	46,7000	92,7000

Lebenstag 7

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	92,200	92,6520	12,4394	66,0000	114,7000
POS	25	90,500	91,2920	11,7834	69,3000	115,2000
AVI	25	88,000	90,3400	13,4533	66,7000	115,6000
AVO	25	90,500	94,0400	12,2186	75,9000	119,9000
VIR	25	98,400	96,8760	14,1141	65,6000	122,0000
NAR	25	97,000	96,7640	16,1614	69,2000	129,4000
MON	25	93,000	90,9920	12,4022	69,2000	117,7000
POS+TYL	25	92,000	93,7480	13,0112	68,7000	124,1000
AVI+NAR	25	95,200	95,7876	13,5105	68,0000	128,0000
AVI+MON	25	96,900	97,5320	13,2890	75,8000	132,3000
NAR+TYL	25	95,900	98,9360	16,3858	64,9000	129,5000
TOTAL	275		94,4509	13,6396	64,9000	132,3000

Lebenstag 9

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	124,400	125,2800	19,2650	80,5000	163,1000
POS	25	121,000	125,0840	21,0258	94,1000	160,0000
AVI	25	121,100	123,2360	24,9431	86,1000	170,0000
AVO	25	125,500	128,8960	21,6020	92,3000	175,3000
VIR	25	130,000	131,6720	24,1112	77,3000	166,9000
NAR	25	134,300	134,9000	29,0870	87,6000	190,2000
MON	25	119,100	120,7560	22,7465	84,7000	161,9000
POS+TYL	25	126,600	125,1200	22,5113	77,6000	171,1000
AVI+NAR	25	129,700	130,5040	20,5956	92,5000	177,2000
AVI+MON	25	131,700	132,8240	21,8174	96,1000	183,9000
NAR+TYL	25	128,300	133,1920	25,0695	75,1000	175,4000
TOTAL	275		128,3149	23,1301	75,1000	190,2000

Lebenstag 11

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	175,800	171,2240	26,6861	110,1000	221,7000
POS	25	161,000	168,1160	32,5393	117,9000	232,9000
AVI	25	162,300	167,0240	38,9543	103,6000	239,3000
AVO	25	182,900	174,9680	30,8222	114,9000	228,3000
VIR	25	175,300	175,9560	34,0084	98,0000	223,8000
NAR	25	181,600	182,5480	41,3172	112,5000	255,4000
MON	25	165,400	164,4680	32,1465	114,6000	223,0000
POS+TYL	25	156,500	162,2960	35,4210	97,1000	233,3000
AVI+NAR	25	173,000	175,1520	29,0500	127,9000	230,9000
AVI+MON	25	181,000	181,6960	32,3720	126,4000	247,3000
NAR+TYL	25	177,400	177,9920	33,9745	96,5000	231,0000
TOTAL	275		172,8582	33,6329	96,5000	255,4000

Lebenstag 13

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	222,300	217,0440	32,4891	143,0000	278,5000
POS	25	199,900	206,3920	42,3879	137,9000	277,9000
AVI	25	202,600	207,1400	51,8675	130,8000	308,4000
AVO	25	237,900	229,3120	38,0845	138,6000	284,5000
VIR	25	220,600	219,0120	42,7224	123,1000	279,5000
NAR	25	228,600	230,9600	53,5554	140,6000	324,4000
MON	25	236,000	222,8840	44,4604	135,3000	284,2000
POS+TYL	25	203,300	207,1760	45,0972	115,2000	288,5000
AVI+NAR	25	222,500	220,7680	39,0763	145,5000	288,3000
AVI+MON	25	240,600	242,5080	38,5186	167,3000	311,6000
NAR+TYL	25	225,700	223,3400	41,9279	120,5000	298,2000
TOTAL	275		220,5942	43,6697	115,2000	324,4000

Lebenstag 15

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	281,200	278,3160	41,4925	189,6000	350,9000
POS	25	263,300	273,2080	53,2128	174,0000	367,5000
AVI	25	271,900	273,5240	64,0279	166,3000	399,2000
AVO	25	297,800	286,7800	51,2811	161,1000	366,1000
VIR	25	271,600	281,4200	58,0426	164,0000	384,0000
NAR	25	303,500	301,4840	63,8356	198,3000	422,3000
MON	25	291,400	268,8480	58,3373	157,5000	372,9000
POS+TYL	25	259,000	263,9160	60,1783	140,3000	363,2000
AVI+NAR	25	289,500	277,3720	55,6815	172,8000	361,2000
AVI+MON	25	301,700	304,3440	50,4854	215,3000	410,4000
NAR+TYL	25	300,100	290,9600	54,7066	157,4000	371,7000
TOTAL	275		281,8338	56,2545	140,3000	422,3000

Lebenstag 17

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25					
POS	25	338,600	341,8920	65,1131	220,6000	456,3000
AVI	25	334,600	329,3000	76,7362	199,5000	493,2000
AVO	25	368,000	351,5040	56,6632	192,3000	431,3000
VIR	25	326,700	329,7040	59,5406	215,9000	437,7000
NAR	25	354,200	356,8800	72,4765	248,3000	492,8000
MON	25	344,900	329,0200	66,8693	184,9000	442,0000
POS+TYL	25	321,400	323,9480	71,0361	170,8000	444,4000
AVI+NAR	25	347,100	333,0120	61,1985	178,4000	417,1000
AVI+MON	25	360,900	360,5840	55,9391	251,8000	479,5000
NAR+TYL	25	353,400	340,8720	61,4507	187,6000	424,9000
TOTAL	275		339,6716	65,0183	170,8000	493,2000

Lebenstag 19

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	418,600	422,2000	58,4826	303,6000	524,6000
POS	25	413,800	411,9960	77,3012	277,9000	549,3000
AVI	25	399,300	400,7000	92,5912	256,8000	607,8000
AVO	25	446,200	431,5680	70,9936	270,8000	523,1000
VIR	25	408,000	411,5400	70,1993	278,6000	548,1000
NAR	25	444,400	449,7080	82,4032	331,5000	605,3000
MON	25	433,900	416,2640	78,6471	222,5000	557,8000
POS+TYL	25	418,300	402,4600	84,8637	221,6000	570,0000
AVI+NAR	24	437,650	422,3542	66,8734	241,1000	514,2000
AVI+MON	25	449,300	449,2960	66,0107	319,5000	573,5000
NAR+TYL	25	450,800	432,9280	76,3301	249,3000	557,3000
TOTAL	274		422,8212	75,8800	221,6000	607,8000

Lebenstag 21

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	497,500	498,2440	62,5887	374,6000	605,1000
POS	25	523,200	505,6920	95,5968	326,9000	678,2000
AVI	25	466,900	478,5120	107,6066	293,6000	731,4000
AVO	25	529,100	513,2800	76,2943	350,9000	607,9000
VIR	25	499,900	500,9320	81,0284	335,9000	666,5000
NAR	25	516,500	519,9560	100,2914	328,9000	716,2000
MON	25	519,000	503,7040	93,1308	261,9000	657,3000
POS+TYL	25	507,700	484,8520	94,8934	281,0000	662,6000
AVI+NAR	24	531,350	513,3250	79,4600	291,2000	622,9000
AVI+MON	25	544,900	539,5200	80,1852	393,2000	690,9000
NAR+TYL	25	543,600	524,3160	94,0184	300,7000	683,3000
TOTAL	274		507,4635	88,5702	261,9000	731,4000

Lebenstag 23

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	595,300	587,4920	65,0641	449,6000	686,3000
POS	25	606,800	599,9120	111,1061	399,6000	805,8000
AVI	25	541,900	569,2280	117,4754	369,2000	852,9000
AVO	25	635,000	617,9120	86,7533	427,4000	725,8000
VIR	25	556,000	573,4520	89,3754	402,4000	762,9000
NAR	25	623,900	627,0720	107,3365	476,9000	847,7000
MON	25	602,200	581,8320	111,0172	305,1000	760,8000
POS+TYL	25	594,900	575,5760	110,5289	340,7000	761,4000
AVI+NAR	23	621,500	621,3739	72,7492	461,9000	741,6000
AVI+MON	25	641,900	643,2360	90,6393	470,3000	809,2000
NAR+TYL	25	640,700	612,2120	118,5878	375,5000	817,6000
TOTAL	273		600,6949	100,9803	305,1000	852,9000

Lebenstag 25

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	679,900	673,5080	78,2038	514,2000	794,5000
POS	25	701,400	687,4160	127,1367	450,9000	921,3000
AVI	25	630,100	652,6960	135,7007	452,2000	1002,3000
AVO	23	725,100	703,5739	88,1736	485,0000	811,9000
VIR	24	641,600	651,6958	97,2559	466,9000	867,4000
NAR	25	719,800	719,2000	117,0819	528,6000	959,1000
MON	25	679,900	677,2000	115,0680	342,4000	848,3000
POS+TYL	25	651,600	655,6120	114,7687	418,8000	876,3000
AVI+NAR	23	695,300	692,2261	107,1653	394,8000	851,9000
AVI+MON	25	733,600	731,4600	93,8945	546,2000	920,3000
NAR+TYL	24	681,800	688,1542	130,5584	451,9000	927,5000
TOTAL	269		684,7104	111,9079	342,4000	1002,3000

Lebenstag 27

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	778,900	769,3000	83,7657	582,3000	889,2000
POS	25	819,700	793,8640	142,3477	539,7000	1059,4000
AVI	25	707,900	746,0760	142,7437	553,7000	1135,9000
AVO	23	830,100	809,2217	102,1218	580,8000	934,7000
VIR	24	742,500	745,5625	110,7226	542,4000	989,4000
NAR	25	825,200	824,8560	126,6173	620,4000	1079,3000
MON	25	766,300	762,3840	127,8945	403,5000	959,8000
POS+TYL	25	719,300	746,2880	122,6387	499,4000	993,6000
AVI+NAR	23	806,800	797,6870	121,2572	465,0000	965,5000
AVI+MON	25	833,600	829,0720	108,2752	623,6000	1054,9000
NAR+TYL	24	857,450	825,3542	137,0152	537,8000	1029,4000
TOTAL	269		786,0851	123,8058	403,5000	1135,9000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen		
	VIR	AVI	POS+TYL
AVI+MON	*	*	*

Lebenstag 29

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	876,900	874,1800	92,3657	647,9000	1005,7000
POS	25	928,400	905,5800	158,0216	619,2000	1217,9000
AVI	25	819,300	850,8600	151,8958	651,9000	1270,5000
AVO	23	946,900	913,5435	109,4367	672,1000	1041,2000
VIR	24	835,200	848,0458	111,6234	644,6000	1095,8000
NAR	25	922,300	911,8640	138,4764	649,3000	1173,6000
MON	25	864,700	859,8960	144,6907	449,5000	1092,7000
POS+TYL	25	804,800	830,8920	133,4869	560,4000	1121,9000
AVI+NAR	23	891,800	884,3739	129,0148	532,0000	1095,5000
AVI+MON	25	936,300	939,2040	120,4314	694,9000	1198,6000
NAR+TYL	24	954,350	928,6708	147,3397	620,9000	1160,8000
TOTAL	269		885,8929	134,2742	449,5000	1270,5000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	VIR	AVI
NAR+TYL	*		
AVI+MON	*	*	*

Lebenstag 31

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	967,400	971,7560	96,0902	729,2000	1117,1000
POS	25	1019,300	1005,9560	178,4430	694,3000	1440,4000
AVI	25	924,700	947,1800	155,3944	739,9000	1384,0000
AVO	23	1051,600	996,6739	112,7253	756,9000	1111,8000
VIR	24	926,800	940,5542	123,9621	737,2000	1219,6000
NAR	25	1024,800	1015,2680	131,1859	784,1000	1277,8000
MON	24	955,450	978,5417	122,5880	724,9000	1212,9000
POS+TYL	25	897,200	918,5760	139,7876	629,6000	1213,9000
AVI+NAR	23	1034,500	998,6130	146,2024	633,2000	1228,7000
AVI+MON	25	1029,700	1037,8280	130,1055	771,9000	1312,9000
NAR+TYL	24	1051,850	1031,7792	968,0118	707,6000	1269,5000
TOTAL	268		151,0133	30,8255	629,6000	1440,4000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	VIR	AVI
NAR	*		
NAR+TYL	*		
AVI+MON	*	*	*

Lebenstag 33

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1053,600	1057,9840	102,0637	806,5000	1209,2000
POS	25	1104,400	1097,7800	175,1364	778,2000	1448,9000
AVI	25	1032,800	1028,4560	156,7567	827,0000	1485,2000
AVO	23	1112,800	1053,1000	117,0406	802,6000	1176,4000
VIR	24	1016,250	1030,4417	126,9847	814,3000	1346,9000
NAR	25	1113,600	1118,2240	143,3003	872,1000	1413,6000
MON	24	1023,950	1044,5667	122,1818	786,1000	1285,2000
POS+TYL	25	993,100	998,6200	142,2249	689,2000	1298,0000
AVI+NAR	23	1153,200	1104,7348	169,9312	721,5000	1368,2000
AVI+MON	25	1126,100	1143,6600	137,1683	865,4000	1414,0000
NAR+TYL	24	1141,250	1115,8125	152,6364	783,7000	1363,1000
TOTAL	268		1072,1194	146,3192	689,2000	1485,2000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	AVI	VIR	MON
POS	*			
AVI+NAR	*			
NAR+TYL	*			
NAR	*			
AVI+MON	*	*	*	*

Lebenstag 35

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1164,700	1163,8400	112,1086	881,9000	1340,9000
POS	25	1212,400	1219,4960	188,6050	870,9000	1589,7000
AVI	25	1147,800	1141,2480	165,6134	906,2000	1623,8000
AVO	23	1264,800	1195,5696	125,2278	930,1000	1334,3000
VIR	24	1122,850	1146,1708	135,2315	940,9000	1506,9000
NAR	25	1222,900	1247,5120	152,5851	995,9000	1538,7000
MON	25	1145,900	1143,1760	168,7687	649,7000	1429,7000
POS+TYL	25	1085,600	1097,6400	148,2815	757,4000	1394,5000
AVI+NAR	23	1269,800	1228,9783	191,9759	728,5000	1519,8000
AVI+MON	25	1252,800	1266,1560	145,8063	976,9000	1569,2000
NAR+TYL	24	1250,300	1231,3750	164,4702	887,3000	1542,8000
TOTAL	269		1188,8565	161,7192	649,7000	1623,8000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	AVI	MON	VIR	NEG
POS	*				
AVI+NAR	*				
NAR+TYL	*				
NAR	*	*	*	*	
AVI+MON	*	*	*	*	*

Lebenstag 37

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1258,800	1265,9120	132,4496	971,5000	1476,8000
POS	25	1340,900	1355,0000	198,6332	987,9000	1721,2000
AVI	25	1250,600	1257,1000	179,8851	996,2000	1793,1000
AVO	23	1400,500	1356,0609	139,9562	1102,6000	1542,6000
VIR	23	1251,400	1263,9739	138,8347	1046,3000	1659,2000
NAR	25	1360,500	1391,3720	165,0403	1117,0000	1722,3000
MON	24	1281,650	1295,9792	146,7036	988,0000	1607,8000
POS+TYL	25	1214,000	1221,2080	162,6436	831, 4000	1518,3000
AVI+NAR	23	1423,900	1370,6913	206,6081	779,9000	1663,0000
AVI+MON	24	1378,850	1402,3542	154,7734	1103,5000	1730,4000
NAR+TYL	23	1337,200	1365,5217	184,5273	1017,5000	1694,8000
TOTAL	265		1321,5792	173,8726	779,9000	1793,1000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	AVI	VIR	NEG
POS	*			
AVO	*			
NAR+TYL	*			
AVI+NAR	*	*		
NAR	*	*	*	*
AVI+MON	*	*	*	*

Lebenstag 39

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1360,900	1356,7480	158,0984	890,7000	1584,2000
POS	25	1449,200	1470,1600	208,2145	1097,4000	1829,7000
AVI	25	1381,300	1401,9320	195,1441	1115,1000	2000,0000
AVO	23	1540,400	1494,8913	145,5787	1243,1000	1696,5000
VIR	23	1370,600	1380,6783	145,7884	1172,1000	1793,5000
NAR	25	1479,500	1520,7600	167,7726	1219,6000	1826,1000
MON	24	1418,500	1409,8958	153,4090	1111,4000	1734,9000
POS+TYL	25	1329,900	1323,6920	162,0744	908,8000	1584,6000
AVI+NAR	23	1537,300	1513,5565	230,6838	895,2000	1845,8000
AVI+MON	24	1499,850	1540,5063	168,9642	1232,7000	1906,1500
NAR+TYL	23	1463,400	1499,9174	187,2998	1133,9000	1845,8000
TOTAL	265		1445,6225	187,4986	890,7000	2000,0000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	NEG	VIR	AVI	MON
POS	*				
AVO	*	*	*		
NAR+TYL	*	*	*		
AVI+NAR	*	*	*		
NAR	*	*	*	*	
AVI+MON	*	*	*	*	*

Lebenstag 41

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	24	1493,700	1498,5292	141,0917	1173,4000	1735,6000
POS	25	1602,500	1618,1480	227,0316	1216,3000	1982,5000
AVI	25	1516,700	1525,1040	205,1686	1220,3000	2130,0000
AVO	23	1672,700	1638,9174	157,8797	1358,9000	1875,9000
VIR	22	1460,200	1466,4182	119,6157	1289,7000	1708,7000
NAR	25	1588,300	1642,6680	176,8032	1319,1000	1972,6000
MON	24	1559,650	1554,3750	162,6533	1263,2000	1918,5000
POS+TYL	25	1448,600	1436,0400	181,8094	984,9000	1745,1000
AVI+NAR	23	1669,700	1645,7348	253,4986	1013,4000	2028,6000
AVI+MON	23	1618,100	1669,4696	175,0475	1297,7000	2081,9000
NAR+TYL	23	1616,800	1619,5522	193,3765	1236,1000	1996,8000
TOTAL	262		1573,5664	197,6096	984,9000	2130,0000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	VIR	NEG	AVI
MON	*			
POS	*	*	*	
NAR+TYL	*	*	*	
AVO	*	*	*	
NAR	*	*	*	*
AVI+NAR	*	*	*	*
AVI+MON	*	*	*	*

Anlage 7

Statistische Kennzahlen der Körpermasseentwicklung im Versuch 2

(alle Gewichtsangaben in Gramm)

Lebenstag 1

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	46,800	47,8400	3,8155	42,8000	56,0000
POS	25	46,600	47,4080	3,9583	38,4000	54,5000
AVI	25	47,500	48,3040	4,0997	42,5000	57,0000
AVO	25	47,000	47,3000	3,5205	42,4000	56,3000
VIR	25	46,000	46,7600	3,2977	41,3000	54,3000
NAR	25	46,400	46,7480	3,4413	39,1000	53,7000
MON	25	48,100	47,2840	3,0677	39,8000	52,1000
POS+TYL	25	47,400	47,4960	3,0555	41,4000	52,6000
AVI+NAR	25	48,000	48,3240	3,0961	42,2000	53,7000
AVI+MON	25	47,500	47,9720	3,8410	42,5000	56,8000
NAR+TYL	25	47,700	47,3040	3,9519	41,1000	56,6000
TOTAL	275		47,5218	3,5500	38,4000	57,0000

Lebenstag 3

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	60,900	60,7160	5,1770	48,1000	68,7000
POS	25	60,600	60,4400	5,4837	49,1000	72,4000
AVI	25	61,400	61,0880	4,5145	53,8000	71,2000
AVO	25	60,500	59,5200	5,5030	47,0000	69,0000
VIR	25	59,200	59,4640	4,7006	51,7000	68,1000
NAR	25	61,000	60,5680	4,4956	53,4000	67,8000
MON	25	61,700	61,1640	4,2061	53,2000	69,1000
POS+TYL	25	61,400	61,5880	4,1029	53,0000	72,3000
AVI+NAR	25	62,500	62,2320	5,3657	52,1000	73,1000
AVI+MON	25	60,300	60,1480	4,3810	49,3000	70,2000
NAR+TYL	25	60,200	60,6600	4,5856	53,8000	70,0000
TOTAL	275		60,6898	4,7765	47,0000	73,1000

Lebenstag 5

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	83,500	81,7080	10,1830	59,2000	99,6000
POS	25	81,200	80,2280	10,3204	59,8000	102,2000
AVI	25	82,400	82,7240	8,7223	64,5000	95,2000
AVO	25	81,400	79,6080	10,0486	64,0000	101,7000
VIR	25	76,200	78,3200	9,6710	59,1000	97,6000
NAR	25	83,800	81,9960	9,3205	56,5000	97,3000
MON	25	83,600	82,9280	6,8752	64,1000	92,7000
POS+TYL	25	79,900	80,0520	8,7140	62,6000	101,6000
AVI+NAR	25	83,000	83,1520	10,7773	63,7000	105,5000
AVI+MON	25	81,400	81,3960	7,1605	69,5000	98,2000
NAR+TYL	25	83,200	84,3160	8,4840	67,0000	101,4000
TOTAL	275		81,4935	9,1866	56,5000	105,5000

Lebenstag 9

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	145,900	148,7360	20,3731	117,4000	192,2000
POS	25	145,600	144,5120	21,4667	98,4000	182,1000
AVI	25	153,200	152,8760	20,5957	98,6000	188,0000
AVO	25	152,400	152,5840	26,6329	103,9000	206,1000
VIR	25	141,100	142,7400	19,7393	92,8000	186,2000
NAR	25	152,200	145,5720	22,6938	77,3000	178,4000
MON	25	147,200	144,5680	18,3758	95,9000	180,0000
POS+TYL	25	145,600	143,7400	19,9914	105,1000	174,4000
AVI+NAR	25	157,100	158,7400	29,1826	89,1000	211,2000
AVI+MON	25	159,000	155,4840	14,7737	128,1000	179,7000
NAR+TYL	25	154,900	153,8200	16,3065	124,1000	185,0000
TOTAL	275		149,3975	21,5554	77,3000	211,2000

Lebenstag 11

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	190,400	192,3680	28,1782	139,9000	249,1000
POS	25	190,300	189,1640	28,3774	129,2000	239,8000
AVI	25	200,900	201,8520	26,2246	139,3000	249,9000
AVO	25	208,100	204,7920	35,0582	144,8000	277,9000
VIR	25	186,600	184,6560	27,3175	109,3000	235,6000
NAR	24	205,150	195,9042	25,0995	138,7000	232,5000
MON	25	189,000	186,4400	26,9817	118,0000	238,8000
POS+TYL	25	186,600	188,6600	22,4705	152,9000	225,3000
AVI+NAR	25	209,300	209,6040	41,5602	104,5000	284,7000
AVI+MON	25	211,700	207,5560	17,6320	180,4000	238,7000
NAR+TYL	25	202,000	201,2400	22,2430	159,7000	243,6000
TOTAL	274		196,5693	28,8272	104,5000	284,7000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen VIR	MON	POS+TYL	POS
AVO	*	*		
AVI+MON	*	*	*	*
AVI+NAR	*	*	*	*

Lebenstag 13

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	251,100	249,3720	40,2720	171,6000	324,8000
POS	25	249,600	247,2280	37,9302	173,5000	313,7000
AVI	25	269,700	265,0920	32,8632	199,5000	324,0000
AVO	25	272,500	268,1760	43,8531	179,3000	365,7000
VIR	25	238,400	238,3640	36,3358	129,5000	300,0000
NAR	24	260,250	252,8708	34,1688	177,9000	300,3000
MON	25	246,800	243,0200	38,5846	158,1000	313,6000
POS+TYL	25	241,400	241,1920	31,7156	161,6000	287,0000
AVI+NAR	25	279,400	277,1800	53,4572	140,7000	384,3000
AVI+MON	25	271,200	273,2000	20,8121	246,1000	317,2000
NAR+TYL	25	263,700	264,0240	26,7821	217,5000	313,7000
TOTAL	274		256,3507	38,6028	129,5000	384,3000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen VIR	POS+TYL	MON	POS	NEG	NAR
NAR+TYL	*					
AVI	*	*				
AVO	*	*	*			
AVI+MON	*	*	*	*	*	
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 15

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	304,000	302,7280	50,8449	198,5000	397,1000
POS	25	298,100	298,2440	45,5099	207,1000	384,0000
AVI	25	335,400	325,2720	39,9625	242,4000	391,9000
AVO	25	332,500	331,6840	53,4623	225,3000	440,8000
VIR	25	288,300	297,2360	49,4606	154,8000	397,8000
NAR	24	316,750	307,5125	40,9586	222,2000	364,8000
MON	25	303,900	295,8200	48,1628	190,2000	389,1000
POS+TYL	25	292,900	290,5680	40,9958	181,1000	357,8000
AVI+NAR	25	335,200	339,9360	61,1213	181,0000	468,4000
AVI+MON	25	339,500	340,4880	26,8726	304,5000	398,6000
NAR+TYL	25	321,200	325,9760	33,2292	271,8000	391,6000
TOTAL	274		314,1573	48,1836	154,8000	468,4000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen					
	POS+TYL	MON	VIR	POS	NEG	NAR
AVI	*	*				
NAR+TYL	*	*				
AVO	*	*	*	*	*	
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*
AVI+MON	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 17

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	378,700	373,1400	63,4744	240,4000	488,9000
POS	25	359,100	365,0120	55,4696	261,3000	484,7000
AVI	25	426,400	405,4040	51,4084	305,9000	485,9000
AVO	25	414,600	410,2760	67,5331	271,5000	535,2000
VIR	25	362,600	369,2958	42,7050	306,5000	444,1000
NAR	24	390,100	371,7480	60,6889	207,3000	455,0000
MON	25	368,700	363,2120	59,4413	238,3000	476,6000
POS+TYL	25	349,800	349,8280	56,2416	211,0000	446,0000
AVI+NAR	25	409,800	422,5000	73,1059	239,2000	583,1000
AVI+MON	25	418,200	427,1720	33,4074	375,5000	496,9000
NAR+TYL	25	415,500	413,2160	39,1553	341,0000	485,2000
TOTAL	274		388,3241	60,9993	207,3000	583,1000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen					
	POS+TYL	MON	POS	VIR	NAR	NEG
AVI	*	*	*	*	*	*
AVO	*	*	*	*	*	*
NAR+TYL	*	*	*	*	*	*
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*
AVI+MON	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 19

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	472,900	461,9600	79,3322	287,5000	603,2000
POS	25	474,700	469,2920	81,5081	321,1000	622,2000
AVI	25	488,600	491,3960	66,4778	374,9000	588,7000
AVO	25	487,000	492,4960	68,2500	334,9000	649,8000
VIR	25	465,500	455,8917	53,6409	374,0000	552,3000
NAR	24	462,300	444,4720	75,7946	261,8000	558,3000
MON	25	458,800	445,2160	73,4347	303,1000	580,6000
POS+TYL	25	445,100	436,2480	66,6981	252,5000	557,5000
AVI+NAR	25	505,800	518,4680	91,1142	316,5000	713,9000
AVI+MON	25	503,800	512,1160	41,0571	448,9000	607,4000
NAR+TYL	25	487,700	495,8720	46,8245	409,6000	588,7000
TOTAL	274		474,9263	73,2476	252,5000	713,9000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen					
	POS+TYL	NAR	MON	VIR	NEG	POS
AVI	*		*			
AVO	*		*			
NAR+TYL	*		*			
AVI+MON	*		*	*	*	
AVI+NAR	*		*	*	*	*

Lebenstag 21

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	580,200	562,7800	100,2716	349,8000	725,9000
POS	25	555,200	560,6560	87,5679	418,1000	750,4000
AVI	25	618,500	594,4240	80,4954	441,9000	712,1000
AVO	25	596,600	590,6560	98,2782	396,9000	761,9000
VIR	25	545,450	546,9917	67,4950	447,2000	661,8000
NAR	24	563,100	534,4240	99,2624	312,2000	683,1000
MON	25	541,800	525,5520	89,9542	382,0000	700,2000
POS+TYL	25	519,500	521,4600	69,3354	392,0000	621,6000
AVI+NAR	25	645,800	630,0520	97,9347	402,4000	871,9000
AVI+MON	25	611,600	621,6320	51,3658	532,9000	715,9000
NAR+TYL	25	585,500	592,4840	53,6918	493,6000	720,1000
TOTAL	274		571,0978	89,2993	312,2000	871,9000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen					
	POS+TYL	MON	NAR	VIR	POS	NEG
AVO	*	*	*			
NAR+TYL	*	*	*			
AVI	*	*	*			
AVI+MON	*	*	*	*	*	*
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 23

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	686,300	666,1080	106,4860	432,3000	851,7000
POS	25	663,800	672,4800	97,7313	505,7000	872,9000
AVI	25	703,400	695,8120	94,2755	515,6000	847,8000
AVO	25	687,100	694,9280	113,9806	459,8000	878,1000
VIR	25	650,100	638,4400	104,0134	328,8000	787,8000
NAR	25	655,800	633,8160	110,5432	402,1000	804,9000
MON	25	632,000	623,1680	102,3201	445,1000	815,0000
POS+TYL	25	633,900	635,7120	110,1604	378,4000	847,6000
AVI+NAR	25	736,300	741,6560	118,7518	502,2000	1035,3000
AVI+MON	25	719,800	732,6320	63,6201	623,0000	847,3000
NAR+TYL	25	705,600	702,3800	70,7835	577,8000	863,1000
TOTAL	275		676,1029	106,2764	328,8000	1035,3000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen MON	NAR	POS+TYL	VIR	NEG	POS
AVO	*					
AVI	*					
NAR+TYL	*	*	*	*		
AVI+MON	*	*	*	*	*	
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 25

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	786,900	765,6120	102,8089	507,2000	927,2000
POS	25	775,000	776,7000	95,1329	603,2000	934,7000
AVI	25	820,500	811,3360	108,0176	606,4000	996,4000
AVO	25	800,200	802,9720	129,2594	536,4000	1015,3000
VIR	25	760,800	739,5120	120,8419	383,1000	918,2000
NAR	25	788,400	752,5120	111,9397	551,3000	920,8000
MON	25	742,500	733,2160	118,8962	512,6000	952,3000
POS+TYL	25	740,800	748,2320	125,0295	448,8000	1008,1000
AVI+NAR	25	866,100	869,7920	133,2884	603,7000	1187,1000
AVI+MON	25	841,500	849,2760	91,2489	557,4000	1008,1000
NAR+TYL	25	805,700	819,4920	85,6954	667,8000	1004,1000
TOTAL	275		788,0593	118,4709	383,1000	1187,1000

Signifikanzen nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen MON	VIR	POS+TYL	NAR	NEG	POS
AVI	*					
NAR+TYL	*	*				
AVI+MON	*	*	*	*	*	*
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 27

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	964,500	929,1680	136,3595	613,8000	1170,7000
POS	25	912,500	912,0760	112,1139	710,9000	1122,6000
AVI	25	977,300	957,5960	113,8758	713,9000	1138,6000
AVO	24	933,650	929,5042	143,7747	630,4000	1160,5000
VIR	24	893,750	890,8625	98,0456	707,5000	1058,5000
NAR	25	928,500	883,5120	127,8026	630,4000	1065,3000
MON	25	858,400	857,5200	131,9069	597,6000	1103,4000
POS+TYL	25	876,000	868,9440	127,5025	534,3000	1186,1000
AVI+NAR	25	1006,600	1015,6200	150,6037	711,3000	1389,7000
AVI+MON	25	973,900	999,7440	84,7483	879,5000	1166,1000
NAR+TYL	25	935,900	952,3880	99,1346	780,9000	1171,8000
TOTAL	273		927,1172	129,5578	534,3000	1389,7000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen						
	MON	POS+TYL	NAR	VIR	POS	NEG	AVO
NAR+TYL	*	*					
AVI	*	*					
AVI+MON	*	*	*	*	*		
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 29

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1073,000	1060,6760	144,4804	730,9000	1337,2000
POS	25	1039,300	1043,9600	129,0782	794,0000	1279,6000
AVI	25	1065,800	1036,0480	115,6563	810,9000	1218,1000
AVO	24	1050,400	1060,4792	153,2203	715,9000	1319,3000
VIR	24	1043,250	1033,2958	99,7945	837,6000	1225,1000
NAR	25	1039,200	1001,7240	140,9992	719,4000	1235,3000
MON	25	970,900	959,9280	140,6615	681,3000	1221,9000
POS+TYL	25	988,600	977,8360	139,7737	616,4000	1291,1000
AVI+NAR	25	1142,500	1143,9120	156,4162	830,9000	1546,7000
AVI+MON	25	1102,200	1143,2160	91,9150	1011,9000	1327,1000
NAR+TYL	25	1067,800	1082,2320	105,4195	889,9000	1304,5000
TOTAL	273		1049,4099	140,1323	616,4000	1546,7000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen						
	MON	POS+TYL	NAR	VIR	AVI	POS	AVO
AVO	*						
NEG	*						
NAR+TYL	*	*					
AVI+MON	*	*	*	*	*	*	*
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 31

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1216,200	1203,4560	150,5414	850,2000	1513,7000
POS	25	1193,600	1206,6760	148,7123	929,8000	1553,6000
AVI	25	1243,800	1232,2200	137,5280	953,8000	1455,5000
AVO	24	1212,350	1210,6083	167,7023	839,3000	1526,4000
VIR	24	1201,850	1192,2042	100,1279	1000,0000	1410,7000
NAR	25	1198,900	1166,3720	159,4271	857,0000	1423,5000
MON	25	1130,300	1098,3160	171,5120	688,3000	1402,5000
POS+TYL	25	1127,000	1108,0200	146,4031	733,6000	1462,1000
AVI+NAR	25	1302,400	1304,9040	165,4286	948,4000	1701,5000
AVI+MON	25	1266,900	1309,8600	117,0063	1161,4000	1517,2000
NAR+TYL	25	1197,800	1196,4400	118,0839	985,3000	1421,0000
TOTAL	273		1202,6524	156,4957	688,3000	1701,5000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen MON	POS+TYL	NAR	VIR	NAR+TYL	NEG	POS
NAR+TYL	*	*					
NEG	*	*					
POS	*	*					
AVO	*	*					
AVI	*	*					
AVI+NAR	*	*	*	*	*	*	*
AVI+MON	*	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 33

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1385,300	1377,3520	163,0660	986,4000	1700,0000
POS	25	1330,400	1337,5000	143,3096	1061,7000	1593,0000
AVI	25	1410,200	1384,4120	159,0197	1093,8000	1751,0000
AVO	24	1391,200	1366,2583	176,4141	943,2000	1684,6000
VIR	24	1346,100	1338,5208	100,9132	1159,2000	1551,8000
NAR	25	1315,600	1300,6400	155,6795	982,1000	1580,9000
MON	24	1282,300	1261,7667	166,1160	891,6000	1583,5000
POS+TYL	25	1244,700	1236,0080	162,2122	813,5000	1602,4000
AVI+NAR	25	1453,900	1449,8360	169,6117	1074,5000	1831,3000
AVI+MON	25	1417,000	1457,7360	131,3599	1290,6000	1726,1000
NAR+TYL	25	1378,100	1366,4520	144,9339	1131,6000	1609,5000
TOTAL	272		1352,7408	164,3836	813,5000	1831,3000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	MON	NAR	POS	VIR
POS	*				
VIR	*				
AVO	*	*			
NAR+TYL	*	*			
NEG	*	*			
AVI	*	*			
AVI+NAR	*	*	*	*	*
AVI+MON	*	*	*	*	*

Lebenstag 36

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1577,600	1579,1287	175,3556	1164,9000	1973,6000
POS	25	1543,700	1541,1720	178,2225	1222,6000	1855,6000
AVI	25	1598,600	1589,8000	175,1976	1321,7000	1976,5000
AVO	24	1570,450	1564,5125	179,5152	1116,3000	1916,7000
VIR	24	1549,600	1559,2125	115,6147	1390,2000	1813,7000
NAR	25	1499,800	1532,7000	184,5624	1200,9000	1897,4000
MON	24	1487,200	1489,2708	181,9154	1067,2000	1876,1000
POS+TYL	25	1447,700	1450,5640	176,7595	1007,9000	1859,8000
AVI+NAR	25	1656,200	1652,8280	189,3618	1245,6000	2041,6000
AVI+MON	25	1629,900	1654,1720	157,5403	1440,8000	1980,9000
NAR+TYL	25	1594,800	1591,6680	167,1555	1321,3000	1893,1000
TOTAL	272		1564,3850	178,9342	1007,9000	2041,6000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	MON	NAR	POS
VIR	*			
AVO	*			
NEG	*			
AVI	*			
NAR+TYL	*			
AVI+NAR	*	*	*	*
AVI+MON	*	*	*	*

Lebenstag 38

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1720,800	1719,2160	183,2880	1290,4000	2071,9000
POS	25	1683,900	1681,9920	183,0266	1346,3000	2039,8000
AVI	25	1721,900	1731,9160	174,0009	1449,6000	2046,3000
AVO	24	1735,650	1708,3625	204,1833	1209,0000	2140,0000
VIR	24	1665,250	1687,4958	126,4680	1489,6000	1952,3000
NAR	25	1609,200	1654,5880	195,0265	1332,7000	2052,3000
MON	24	1630,700	1628,6542	195,8823	1190,6000	2053,6000
POS+TYL	25	1561,800	1567,0760	178,6732	1121,3000	1982,7000
AVI+NAR	25	1806,900	1778,7680	223,0557	1354,6000	2260,0000
AVI+MON	25	1760,900	1781,2440	178,0714	1535,1000	2160,0000
NAR+TYL	25	1692,400	1698,5320	178,2343	1423,1000	2064,5000
TOTAL	272		1694,5647	191,3104	1121,3000	2260,0000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	MON	NAR
POS	*		
VIR	*		
NAR+TYL	*		
AVO	*		
NEG	*		
AVI	*		
AVI+NAR	*	*	*
AVI+MON	*	*	*

Lebenstag 40

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1856,400	1853,5000	197,1472	1400,0000	2240,0000
POS	24	1801,400	1819,2000	202,4280	1502,0000	2210,0000
AVI	25	1817,000	1844,2800	181,6953	1519,7000	2165,0000
AVO	23	1856,500	1850,8957	202,3093	1317,4000	2145,0000
VIR	24	1766,150	1792,3167	126,2126	1608,1000	2092,8000
NAR	24	1776,850	1803,7542	242,3033	1325,0000	2235,0000
MON	24	1753,600	1747,0708	204,7736	1285,2000	2225,0000
POS+TYL	22	1658,500	1688,6773	197,5313	1243,5000	2145,0000
AVI+NAR	24	1947,150	1921,1208	212,8445	1489,3000	2315,0000
AVI+MON	25	1860,300	1900,0800	188,5040	1650,1000	2295,0000
NAR+TYL	25	1823,900	1844,7840	190,8495	1554,8000	2235,0000
TOTAL	265		1825,6253	202,6976	1243,5000	2315,0000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05; (*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	MON
POS	*	
AVI	*	
NAR+TYL	*	
AVO	*	
NEG	*	
AVI+MON	*	*
AVI+NAR	*	*

Lebenstag 43

Gruppe	**Tierzahl**	**Median**	**Mittelwert**	**Standard-abweichung**	**Minimum**	**Maximum**
NEG	25	2090,800	2075,2080	249,5876	1533,9000	2560,0000
POS	17	2031,700	2126,0235	268,8307	1742,7000	2540,0000
AVI	23	2125,000	2090,7130	211,5912	1733,6000	2465,0000
AVO	23	2135,000	2142,7826	285,6002	1473,2000	2665,0000
VIR	25	2010,700	2013,4520	184,4921	1537,2000	2380,0000
NAR	23	1963,500	2050,9913	271,2189	1646,7000	2550,0000
MON	24	1969,500	1953,3042	216,9326	1551,3000	2475,0000
POS+TYL	22	2006,500	2005,1227	189,1659	1608,7000	2360,0000
AVI+NAR	24	2225,000	2205,0000	256,0918	1759,8000	2620,0000
AVI+MON	24	2069,350	2124,2458	228,8773	1723,6000	2510,0000
NAR+TYL	25	2047,225	2078,3690	261,4136	1500,4000	2540,0000
TOTAL	255		2077,4715	244,9664	1473,2000	2665,0000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen MON	POS+TYL	VIR
AVI+MON	*		
POS	*		
AVO	*		
AVI+NAR	*	*	*

Lebenstag 45

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	23	2255,000	2255,9087	209,9644	1855,0000	2675,0000
POS	17	2155,000	2253,5294	275,6966	1905,0000	2715,0000
AVI	22	2222,500	2203,9091	241,7117	1825,0000	2654,0000
AVO	21	2300,000	2310,6190	287,0083	1610,0000	2850,0000
VIR	23	2095,000	2129,3913	171,5525	1702,0000	2508,0000
NAR	22	2180,000	2267,1364	311,9263	1780,0000	2775,0000
MON	23	2110,000	2068,4783	229,4242	1605,0000	2625,0000
POS+TYL	22	2137,500	2178,0455	238,0425	1762,0000	2635,0000
AVI+NAR	23	2320,000	2324,6087	246,6180	1830,0000	2780,0000
AVI+MON	23	2230,000	2280,1739	248,6967	1882,0000	2679,0000
NAR+TYL	24	2170,000	2235,7500	244,8404	1922,0000	2728,0000
TOTAL	243		2226,8226	253,3869	1605,0000	2850,0000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen MON	VIR
NAR+TYL	*	
POS	*	
NEG	*	
NAR	*	
AVI+MON	*	
AVO	*	*
AVI+NAR	*	*

Lebenstag 47

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	23	2365,000	2361,4261	226,3433	1983,7000	2790,0000
POS	17	2285,000	2400,7059	281,1812	2040,0000	2870,0000
AVI	22	2366,500	2342,0000	236,0932	1960,0000	2752,0000
AVO	21	2435,000	2427,2476	327,1899	1473,2000	2912,0000
VIR	23	2270,000	2310,1739	193,5556	2065,0000	2852,0000
NAR	22	2195,000	2310,3636	318,7662	1868,0000	2845,0000
MON	23	2110,000	2173,8261	235,2004	1740,0000	2800,0000
POS+TYL	22	2257,500	2257,8182	222,8039	1895,0000	2680,0000
AVI+NAR	23	2402,000	2384,5652	256,2037	1880,0000	2852,0000
AVI+MON	23	2248,000	2314,3478	261,1712	1850,0000	2730,0000
NAR+TYL	24	2237,500	2312,2083	259,1936	2002,0000	2845,0000
TOTAL	243		2324,3663	261,0194	1473,2000	2912,0000

Anlage 8

Statistische Kennzahlen der Körpermasseentwicklung im Versuch 3

(alle Gewichtsangaben in Gramm)

Lebenstag 1

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	42,500	42,5200	2,3993	39,1000	48,7000
POS	25	42,100	42,5880	1,9381	39,5000	46,1000
AVI	25	42,700	42,3000	2,2760	38,8000	46,8000
AVO	25	41,800	41,6080	2,1794	37,3000	45,0000
VIR	25	43,700	43,4000	2,9635	37,5000	47,9000
NAR	25	42,100	42,5720	2,9814	37,3000	48,5000
MON	25	41,100	41,1880	3,1058	36,3000	48,6000
POS+TYL	25	41,500	42,1440	3,1317	35,6000	47,0000
AVI+NAR	25	40,800	41,3600	2,4610	37,8000	45,4000
AVI+MON	25	41,300	41,4680	2,8988	37,1000	47,1000
NAR+TYL	25	41,000	41,3840	2,7994	37,2000	47,3000
TOTAL	275		42,0484	2,7115	35,6000	48,7000

Lebenstag 3

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	57,100	56,8560	4,6039	46,8000	67,5000
POS	25	58,000	58,1000	3,0338	53,3000	66,0000
AVI	25	58,800	58,1960	3,4212	51,5000	64,1000
AVO	25	56,500	56,8080	3,0604	51,0000	64,9000
VIR	25	59,500	57,9160	4,7855	48,2000	64,8000
NAR	25	60,600	60,2360	4,4312	52,1000	67,8000
MON	25	58,100	57,9280	3,8560	49,5000	64,8000
POS+TYL	25	57,800	57,9400	5,4829	48,2000	70,0000
AVI+NAR	25	55,500	55,8800	5,9461	39,4000	64,3000
AVI+MON	25	53,900	53,6440	5,9113	38,6000	62,8000
NAR+TYL	25	59,000	58,9440	3,6269	52,5000	67,1000
TOTAL	275		57,4953	4,7072	38,6000	70,0000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen AVI+MON	AVI+NAR	AVO	NEG
AVO	*			
NEG	*			
VIR	*			
MON	*			
POS+TYL	*			
POS	*			
AVI	*			
NAR+TYL	*	*		
NAR	*	*	*	*

Lebenstag 5

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	78,600	78,5120	9,2797	54,6000	96,4000
POS	25	82,200	80,8280	4,5516	72,2000	90,6000
AVI	25	80,300	81,3880	5,9019	69,4000	91,5000
AVO	25	78,100	77,2880	5,2252	66,3000	88,2000
VIR	25	81,200	80,1920	7,2245	67,2000	96,1000
NAR	25	83,600	83,0200	5,6425	73,2000	93,7000
MON	25	79,400	80,8320	5,5962	72,0000	93,3000
POS+TYL	25	78,800	77,8440	6,2610	63,9000	90,6000
AVI+NAR	25	79,000	78,8480	7,1678	66,7000	90,4000
AVI+MON	25	72,800	72,7000	6,9613	56,6000	86,8000
NAR+TYL	25	81,500	82,8520	6,3610	72,0000	94,7000
TOTAL	275		79,4822	6,9654	54,6000	96,4000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen AVI+MON	AVO	POS+TYL	NEG
AVO	*			
POS+TYL	*			
NEG	*			
AVI+NAR	*			
VIR	*			
POS	*			
MON	*			
AVI	*			
NAR+TYL	*	*	*	
NAR	*	*	*	*

Lebenstag 8

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	131,800	131,4760	17,1662	82,4000	164,3000
POS	25	133,700	134,2640	11,4906	109,6000	151,5000
AVI	25	128,000	129,7160	13,3422	98,7000	153,6000
AVO	25	132,400	129,0720	16,2947	97,5000	169,1000
VIR	25	130,900	131,5360	15,8600	100,2000	160,3000
NAR	25	139,900	136,5720	12,1377	110,5000	152,9000
MON	25	136,500	138,3600	9,6723	120,1000	161,3000
POS+TYL	25	126,800	125,9080	11,7004	96,7000	148,3000
AVI+NAR	25	138,700	135,3600	14,9894	109,1000	159,5000
AVI+MON	25	121,300	120,8160	17,2159	85,0000	150,4000
NAR+TYL	25	139,100	139,1400	12,8592	109,1000	160,6000
TOTAL	275		132,0200	14,8095	82,4000	169,100

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen AVI+MON	POS+TYL	AVO	AVI
AVI	*			
NEG	*			
VIR	*			
POS	*			
AVI+NAR	*	*		
NAR	*	*		
MON	*	*	*	
NAR+TYL	*	*	*	*

Lebenstag 10

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	180,000	180,0400	24,7379	105,4000	228,3000
POS	25	186,100	183,9760	16,7257	142,2000	206,3000
AVI	25	177,600	178,8560	21,5021	132,5000	212,3000
AVO	25	188,100	182,6400	25,9365	119,1000	242,8000
VIR	25	186,500	181,7120	22,3474	121,8000	219,7000
NAR	25	196,800	191,5360	17,4859	152,4000	214,4000
MON	25	185,200	188,0560	13,1797	164,9000	219,3000
POS+TYL	25	174,000	171,8360	16,1279	140,3000	201,7000
AVI+NAR	25	195,700	186,8680	21,6935	137,8000	216,5000
AVI+MON	25	170,700	165,7920	27,7777	107,5000	214,9000
NAR+TYL	25	183,700	184,8280	16,7625	141,5000	217,0000
TOTAL	275		181,4673	21,6510	105,4000	242,8000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen AVI+MON	POS+TYL
AVI	*	
NEG	*	
VIR	*	
AVO	*	
POS	*	
NAR+TYL	*	
AVI+NAR	*	*
MON	*	*
NAR	*	*

Lebenstag 12

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	249,000	245,5120	34,5723	141,7000	303,0000
POS	25	250,100	249,1560	25,1790	186,9000	286,4000
AVI	25	234,700	238,1000	30,7610	161,3000	282,6000
AVO	25	261,700	252,5160	39,1546	150,4000	333,0000
VIR	25	247,300	245,3640	31,0487	153,0000	299,4000
NAR	25	267,500	259,7040	25,7980	205,4000	302,3000
MON	25	254,800	255,8360	19,0827	220,6000	308,1000
POS+TYL	25	238,000	236,3400	24,8274	188,5000	277,9000
AVI+NAR	25	267,400	255,0800	30,4586	176,3000	292,9000
AVI+MON	25	236,900	227,1600	42,5437	141,0000	302,2000
NAR+TYL	25	258,000	253,2520	24,7567	178,0000	289,2000
TOTAL	275		247,0927	31,4327	141,0000	333,0000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen AVI+MON	POS+TYL	AVI
POS	*		
AVO	*		
NAR+TYL	*		
AVI+NAR	*		
MON	*		
NAR	*	*	*

Lebenstag 15

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	353,100	353,4360	41,5261	237,3000	427,5000
POS	25	357,300	354,6000	34,1903	281,9000	413,1000
AVI	25	347,100	349,8200	44,2124	260,6000	422,4000
AVO	25	376,600	365,2000	60,6432	199,4000	485,9000
VIR	25	359,500	356,4000	48,5091	214,1000	436,0000
NAR	25	386,900	378,2760	39,1254	310,6000	450,0000
MON	25	371,100	367,4200	26,7675	318,8000	438,1000
POS+TYL	25	336,000	340,1520	41,8465	259,7000	431,9000
AVI+NAR	25	380,900	372,1920	44,0148	245,7000	433,7000
AVI+MON	25	357,000	348,7320	49,6471	237,6000	441,9000
NAR+TYL	25	367,300	364,8600	32,8241	277,5000	420,9000
TOTAL	275		359,1898	43,5989	199,4000	485,9000

Lebenstag 17

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	436,200	437,2920	47,4733	322,9000	530,2000
POS	25	450,800	437,9080	39,6225	352,6000	497,9000
AVI	25	424,400	423,9360	49,8571	347,0000	501,7000
AVO	25	468,300	469,8160	47,8127	342,8000	580,6000
VIR	25	428,400	434,0960	55,5733	271,1000	530,6000
NAR	25	480,200	463,6480	53,9972	342,6000	556,7000
MON	25	458,400	451,3720	34,6936	395,2000	548,1000
POS+TYL	25	407,200	409,2720	49,4686	305,4000	497,1000
AVI+NAR	25	471,800	462,1840	50,8717	317, 3000	537,2000
AVI+MON	25	438,800	434,9720	58,4658	296,3000	552,9000
NAR+TYL	25	456,300	453,6800	38,9207	362,5000	519,1000
TOTAL	275		443,4705	50,6697	271,1000	580,6000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	AVI	VIR	AVI+MON	NEG	POS
MON	*					
NAR+TYL	*					
AVI+NAR	*	*				
NAR	*	*				
AVO	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 19

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	526,100	524,4600	59,8917	390,8000	639,8000
POS	25	533,800	521,4400	47,0013	410,6000	596,6000
AVI	25	515,400	519,8480	62,8894	418,2000	631,1000
AVO	25	572,200	574,0120	49,4296	438,8000	658,7000
VIR	24	522,100	530,3792	56,1626	381,6000	626,3000
NAR	25	574,300	566,3640	58,9928	463,5000	665,5000
MON	25	553,700	550,3720	42,5994	473,3000	681,1000
POS+TYL	24	486,100	494,8792	57,4190	357,8000	598,8000
AVI+NAR	25	565,300	555,7600	60,0374	385,9000	646,7000
AVI+MON	25	528,700	527,8000	66,0263	376,8000	663,8000
NAR+TYL	25	546,700	544,0840	43,4384	457,8000	621,3000
TOTAL	273		537,3982	58,7214	357,8000	681,1000

Signifikanzen: nicht normalverteilt, H- und U-Test
Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	AVI	POS	NEG	AVI+MON	VIR
NAR+TYL	*					
MON	*					
AVI+NAR	*					
NAR	*	*	*	*	*	*
AVO	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 22

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	675,300	677,7360	70,6565	523,6000	801,7000
POS	25	679,700	674,7880	58,3901	539,2000	763,9000
AVI	25	686,900	687,3440	80,1739	544,5000	834,6000
AVO	25	735,200	747,8680	59,0659	592,3000	855,7000
VIR	25	677,500	679, 6520	84,2236	433,3000	808,2000
NAR	25	727,400	735,4040	76,5462	602,9000	875,9000
MON	25	720,700	715,9000	61,5444	602,2000	884,4000
POS+TYL	24	660,250	663,6667	77,9716	466,9000	787,1000
AVI+NAR	25	726,400	720,1480	80,9390	535,1000	841,3000
AVI+MON	25	692,900	697,4840	80,8860	511,9000	880,8000
NAR+TYL	25	704,200	705,5640	55,0556	611,6000	819,9000
TOTAL	274		700,6394	75,3131	433,3000	884,4000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	POS	NEG	VIR	AVI	AVI+MON
MON	*					
AVI+NAR	*					
NAR	*	*	*	*	*	
AVO	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 24

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	819,800	823,6160	82,9795	655,8000	952,7000
POS	25	833,500	816,8240	74,7997	641,4000	932,1000
AVI	25	805,600	820,3840	94,2795	653,7000	998,3000
AVO	25	895,200	886,8880	65,2902	716,9000	1002,9000
VIR	25	833,000	823,2960	96,7400	532,3000	966,9000
NAR	25	851,400	875,4240	91,9120	717,3000	1030,7000
MON	25	850,000	851,3440	70,5687	725,3000	1038,6000
POS+TYL	24	784,600	793,8042	93,9532	551,5000	938,7000
AVI+NAR	25	858,300	855,1280	101,7329	572,6000	1004,8000
AVI+MON	24	813,050	826,5625	91,1679	625,7000	1031,7000
NAR+TYL	25	817,600	827,6320	68,5918	719,3000	982,2000
TOTAL	273		836,6381	87,9889	532,3000	1038,6000

Signifikanzen: Duncan-Test mit Signifikanz-Level 0,05
(*) zeigt signifikante Unterschiede

	zu den Gruppen POS+TYL	POS	VIR	AVI	NEG	AVI+MON	AVI+NAR
MON	*						
AVI+NAR	*						
NAR	*	*					
AVO	*	*	*	*	*	*	*

Lebenstag 26

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	961,700	961,7320	93,3857	785,1000	1109,4000
POS	25	980,300	948,2080	89,0992	756,3000	1084,1000
AVI	25	927,300	956,0200	106,1310	759,9000	1177,3000
AVO	25	1039,400	1026,5200	73,4435	841,3000	1151,2000
VIR	25	958,700	956,7920	112,2775	640,7000	1123,9000
NAR	25	974,800	984,3240	99,4837	810,7000	1163,7000
MON	25	976,200	980,1800	85,0997	827,5000	1199,7000
POS+TYL	24	934,450	940,1792	112,7252	635,7000	1093,1000
AVI+NAR	24	995,700	995,4292	103,0339	802,4000	1172,5000
AVI+MON	24	947,850	973,3750	110,1784	752,8000	1182,7000
NAR+TYL	24	957,150	948,1875	77,0329	822,1000	1129,0000
TOTAL	271		970,1716	98,5933	635,7000	1199,7000

Lebenstag 29

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	25	1169,800	1171,7120	122,1590	934,2000	1348,3000
POS	25	1182,800	1167,9520	106,2668	966,4000	1360,2000
AVI	25	1160,700	1183,2240	131,1577	925,3000	1438,8000
AVO	25	1233,700	1225,5320	101,4645	1027,7000	1408,4000
VIR	25	1159,200	1149,4080	137,8402	788,4000	1362,9000
NAR	25	1211,600	1207,5120	132,9079	989,3000	1469,3000
MON	25	1162,600	1186,4080	108,4241	1024,9000	1428,7000
POS+TYL	24	1162,900	1157,3958	145,0991	760,3000	1362,1000
AVI+NAR	24	1172,800	1193,8208	108,7925	1017,1000	1381,4000
AVI+MON	24	1152,900	1180,4375	123,9145	960,8000	1448,8000
NAR+TYL	24	1172,450	1172,5125	89,4436	1015,7000	1436,1000
TOTAL	271		1181,5266	119,6161	760,3000	1469,3000

Lebenstag 31

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	24	1339,550	1314,1375	130,7809	1019,9000	1503,7000
POS	24	1316,350	1302,4000	125,6124	1101,4000	1513,7000
AVI	25	1269,500	1305,8320	137,4771	1030,9000	1586,3000
AVO	24	1370,350	1373,9583	99,0577	1203,5000	1566,4000
VIR	25	1285,500	1270,2040	147,8770	902,1000	1497,3000
NAR	23	1371,300	1351,7870	168,0858	983,1000	1644,6000
MON	25	1301,800	1327,0720	121,1175	1157,2000	1524,6000
POS+TYL	23	1340,800	1292,0696	161,1715	865,8000	1507,2000
AVI+NAR	20	1299,000	1319,5900	117,4497	1124,8000	1572,5000
AVI+MON	24	1295,550	1323,4042	131,3227	1110,9000	1604,2000
NAR+TYL	24	1296,300	1298,2417	107,6833	1116,8000	1604,8000
TOTAL	261		1315,9755	133,3870	865,8000	1644,6000

Lebenstag 33

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	24	1452,800	1461,1667	153,3944	1115, 8000	1706,8000
POS	24	1432,700	1430,6958	134,0465	1213,8000	1670,1000
AVI	25	1413,300	1443,0480	152,9889	1117,5000	1763,1000
AVO	24	1515,500	1511,4083	113,9938	1313,4000	1731,6000
VIR	25	1426,800	1407,3280	166,4601	987,6000	1656,6000
NAR	23	1538,800	1494,9348	196,7728	1015,5000	1845,5000
MON	25	1420,200	1450,7400	130,8326	1261,6000	1658,9000
POS+TYL	23	1442,800	1454,6913	186,6557	964,7000	1696,9000
AVI+NAR	20	1440,400	1470,2150	137,2310	1277,6000	1792,0000
AVI+MON	24	1441,550	1462,9333	147,7125	1236,6000	1770,7000
NAR+TYL	24	1417,700	1433,1417	126,9829	1236,6000	1783,6000
TOTAL	261		1455,7774	151,2278	964,7000	1845,5000

Lebenstag 36

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	24	1695,000	1664,4125	185,5970	1187,5000	1931,6000
POS	24	1654,900	1658,1000	161,3656	1404,9000	1926,8000
AVI	25	1651,800	1675,3760	165,4184	1393,5000	2028,5000
AVO	24	1731,500	1722,0458	140,1980	1465,3000	1945,2000
VIR	25	1653,700	1619,9440	191,4479	1163,2000	1870,3000
NAR	23	1773,600	1702,7435	231,0490	1206,6000	2072,5000
MON	25	1597,700	1650,3800	153,2892	1430,6000	1964,6000
POS+TYL	23	1731,900	1684,1130	211,5408	1140,0000	1971,6000
AVI+NAR	20	1654,250	1675,2300	160,8987	1471,6000	2040,9000
AVI+MON	24	1653,200	1684,8375	169,2563	1466,2000	2037,8000
NAR+TYL	24	1629,700	1644,5208	166,7474	1373,8000	2094,7000
TOTAL	261		1670,5701	176,3462	1140,0000	2094,7000

Lebenstag 38

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	24	1813,950	1792,2625	195,4095	1274,2000	2041,6000
POS	20	1782,550	1794,8600	181,5297	1543,1000	2108,5000
AVI	25	1764,200	1778,8280	172,8929	1519,6000	2185,5000
AVO	24	1810,450	1800,3833	150,1371	1518,4000	2021,4000
VIR	24	1750,000	1738,2375	196,4078	1272,2000	1993,7000
NAR	22	1923,750	1875,3273	205,3018	1520,4000	2213,2000
MON	24	1717,850	1753,7958	169,4006	1495,4000	2094,6000
POS+TYL	22	1822,400	1787,5273	228,7875	1213,6000	2132,1000
AVI+NAR	20	1757,800	1787,4600	171,3724	1574,2000	2187,0000
AVI+MON	24	1787,000	1822,0458	172,9321	1606,8000	2157,0000
NAR+TYL	24	1715,650	1750,1208	172,7384	1402,9000	2192,0000
TOTAL	261		1788,3960	183,9666	1213,6000	2213,2000

Lebenstag 43

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	24	2158,500	2114,0833	241,6690	1470,0000	2469,0000
POS	16	2135,000	2175,1875	235,4463	1858,0000	2549,0000
AVI	25	2082,000	2065,8400	202,1257	1754,0000	2532,0000
AVO	24	2116,500	2102,0833	220,8003	1754,0000	2462,0000
VIR	23	2176,000	2155,9130	233,0839	1617,0000	2457,0000
NAR	22	2231,500	2209,6364	232,0188	1816,0000	2577,0000
MON	24	2088,000	2140,8750	228,3712	1827,0000	2552,0000
POS+TYL	21	2249,000	2175,8571	273,6275	1534,0000	2588,0000
AVI+NAR	20	2079,500	2151,0500	223,1765	1897,0000	2596,0000
AVI+MON	24	2093,000	2120,8750	200,1090	1812,0000	2552,0000
NAR+TYL	24	2088,500	2109,7917	225,2340	1802, 0000	2716,0000
TOTAL	247		2135,4899	227,2942	1470,0000	2716,0000

Lebenstag 45

Gruppe	Tierzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	24	2239,500	2203,7500	250,9793	1536,0000	2537,0000
POS	16	2212,000	2276,8750	260,0420	1938,0000	2701,0000
AVI	25	2087,000	2083,9200	214,0952	1782,0000	2521,0000
AVO	24	2093,500	2126,7083	221,9870	1772,0000	2475,0000
VIR	23	2247,000	2215,5652	224,7697	1721,0000	2465,0000
NAR	22	2263,000	2266,8636	230,9808	1876,0000	2602,0000
MON	24	2134,500	2217,2917	239,0227	1899,0000	2659,0000
POS+TYL	21	2331,000	2256,4762	290,5363	1591,0000	2707,0000
AVI+NAR	20	2142,000	2208,1500	231,4809	1906,0000	2656,0000
AVI+MON	24	2173,000	2243,7917	218,2396	1912,0000	2578,0000
NAR+TYL	24	2125,000	2186,0833	258,8577	1852,0000	2868,0000
TOTAL	247		2203,9231	241,7113	1536,0000	2868,0000

Anlage 9

Statistische Kennzahlen der pH-Werte aus Kotproben von Versuchshühnern

Versuch 1

Gruppe	Proben-zahl (n)	Mittel-wert	Median	Varianz (s^2)	Standard-abweichung (s)	Minimum	Maximum
NEG	64	8,20	8,30	0,4096	0,64	6,6	9,3
POS	64	8,23	8,30	0,4356	0,66	6,5	9,4
AVI	65	8,25	8,20	0,4356	0,66	7,0	9,6
AVO	65	8,40	8,50	0,5041	0,71	6,9	10,0
VIR	64	8,46	8,40	0,49	0,70	6,8	10,0
NAR	65	8,44	8,30	0,5625	0,75	6,7	9,8
MON	65	8,38	8,40	0,4761	0,69	6,9	10,0
POS+TYL	65	8,40	8,50	0,4356	0,66	6,3	9,6
AVI+NAR	65	8,70	8,70	0,3249	0,57	7,2	9,8
AVI+MON	63	8,60	8,70	0,5184	0,72	6,6	9,9
NAR+TYL	65	8,69	8,60	0,4489	0,67	7,1	10,0

Versuch 2

Gruppe	Proben-zahl (n)	Mittel-wert	Median	Varianz (s^2)	Standard-abweichung (s)	Minimum	Maximum
NEG	49	7,61	7,60	0,1681	0,41	6,4	8,3
POS	49	7,73	7,80	0,4489	0,67	6,1	9,1
AVI	49	8,30	8,20	0,2304	0,48	7,3	9,7
AVO	49	8,10	8,20	0,2809	0,53	7,0	9,7
VIR	49	8,29	8,15	0,3844	0,62	7,4	10,0
NAR	48	8,28	8,10	0,4225	0,65	7,1	10,0
MON	49	8,76	8,95	0,3844	0,62	7,6	10,0
POS+TYL	48	8,45	8,75	0,6084	0,78	6,7	10,0
AVI+NAR	49	8,52	8,45	0,4225	0,65	7,5	10,0
AVI+MON	48	8,98	8,40	0,3844	0,62	7,5	10,0
NAR+TYL	49	8,48	8,40	0,4225	0,65	7,3	11,0

Versuch 3

Gruppe	Proben-zahl (n)	Mittel-wert	Median	Varianz (s^2)	Standard-abweichung (s)	Minimum	Maximum
NEG	59	8,02	8,00	0,7225	0,85	6,3	10,0
POS	59	8,29	8,10	0,4489	0,67	7,3	10,0
AVI	59	8,69	8,60	0,7225	0,85	6,5	11,0
AVO	59	8,83	8,90	0,6889	0,83	7,2	11,0
VIR	59	8,55	8,90	0,5041	0,71	6,6	10,0
NAR	59	9,01	8,50	0,6889	0,83	7,5	11,0
MON	59	9,10	9,20	0,6724	0,82	7,4	11,0
POS+TYL	59	8,53	8,60	0,5041	0,71	6,8	10,0
AVI+NAR	59	9,13	9,20	0,7744	0,88	7,6	10,9
AVI+MON	59	9,35	9,00	0,6241	0,79	7,9	11,0
NAR+TYL	59	9,11	9,30	0,8836	0,94	7,6	11,0

Anlage 10

Statistische Kennzahlen der TS-Werte aus Kotproben von Versuchshühnern

Alle Trockensubstanzwerte in % Originalsubstanz

Versuch 1

Gruppe	Probenzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	13	22,7200	23,22462	4,58786	17,37	31,68
POS	13	20,4500	22,28231	5,03621	17,52	31,62
AVI	13	23,0000	24,18000	3,94901	18,51	32,10
AVO	13	21,7300	22,59846	3,76606	16,22	31,25
VIR	13	22,0300	23,32077	4,13947	18,50	32,06
NAR	13	21,4600	22,92308	3,76142	19,09	29,62
MON	13	20,6100	21,66769	4,38513	15,35	29,01
POS+TYL	13	21,2900	22,95231	4,34472	17,24	31,38
AVI+NAR	13	21,2200	22,62077	4,25348	17,78	33,03
AVI+MON	13	21,9100	23,35846	4,35511	18,64	33,38
NAR+TYL	13	20,9900	23,19385	4,30717	19,18	32,12

Versuch 2

Gruppe	Probenzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	8	19,3200	19,20250	0,99172	17,78	20,46
POS	8	18,3350	18,73000	1,41529	17,61	21,85
AVI	8	20,3000	20,37500	1,95401	17,55	23,96
AVO	8	19,0750	18,55500	1,31584	16,44	20,08
VIR	8	19,3800	19,60875	1,43013	17,30	22,12
NAR	8	19,6050	19,38000	1,40755	16,99	21,24
MON	8	18,5600	18,48250	1,61892	16,66	21,33
POS+TYL	8	20,2500	21,38750	3,26057	17,95	25,96
AVI+NAR	8	21,2650	21,61500	1,91140	19,41	24,78
AVI+MON	8	19,6850	20,06375	2,11245	17,49	23,23
NAR+TYL	8	18,7250	19,20875	1,88958	16,75	22,49

Versuch 3

Gruppe	Probenzahl	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
NEG	11	19,4400	19,82182	1,37981	18,25	22,63
POS	11	18,4900	18,04636	1,42927	15,18	20,16
AVI	11	18,1800	18,32818	1,67855	14,63	20,71
AVO	11	18,7900	18,77455	1,65242	16,30	20,87
VIR	11	17,7900	17,82727	1,42563	15,89	20,19
NAR	11	18,7600	17,97545	1,51736	15,81	20,31
MON	11	19,1700	18,89636	1,70330	15,82	21,27
POS+TYL	11	17,8200	18,00727	1,08213	16,24	19,80
AVI+NAR	11	17,6800	17,77727	1,68262	15,14	20,17
AVI+MON	11	18,3000	17,95636	1,76840	15,03	21,69
NAR+TYL	11	19,1100	18,92182	1,40771	16,30	20,77

Anlage 11

Statistische Kennzahlen der quantitativen *Cl. perfingens*-Bestimmung aus Kotproben von Versuchshühnern

Angaben in KBE/ml Originalsubstanz

Versuch 1

Gruppe	Proben-zahl	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
NEG	13	$8{,}03 \times 10^{1}$	$5{,}065 \times 10^{2}$	$1{,}63 \times 10^{3}$	$1{,}725 \times 10^{4}$	10×10^{6}
POS	13	0	$8{,}175 \times 10^{2}$	$5{,}19 \times 10^{3}$	$6{,}4595 \times 10^{4}$	$2{,}51 \times 10^{6}$
AVI	13	$1{,}20 \times 10^{2}$	$8{,}125 \times 10^{3}$	$2{,}83 \times 10^{4}$	$1{,}166 \times 10^{5}$	$2{,}48 \times 10^{6}$
AVO	13	$2{,}56 \times 10^{2}$	$4{,}86 \times 10^{3}$	$2{,}08 \times 10^{4}$	$2{,}075 \times 10^{5}$	$1{,}42 \times 10^{7}$
VIR	13	$1{,}72 \times 10^{2}$	$1{,}4915 \times 10^{3}$	$5{,}48 \times 10^{3}$	$4{,}355 \times 10^{4}$	$5{,}13 \times 10^{4}$
NAR	13	$4{,}76 \times 10^{2}$	$9{,}86 \times 10^{2}$	$6{,}02 \times 10^{3}$	$2{,}85 \times 10^{5}$	$2{,}61 \times 10^{6}$
MON	13	$9{,}8 \times 10^{1}$	$3{,}35 \times 10^{2}$	$8{,}61 \times 10^{3}$	$8{,}58 \times 10^{4}$	$1{,}6 \times 10^{6}$
POS+TYL	13	$3{,}16 \times 10^{2}$	$2{,}155 \times 10^{3}$	$2{,}95 \times 10^{4}$	$6{,}71 \times 10^{4}$	9×10^{5}
AVI+NAR	13	$4{,}68 \times 10^{1}$	$8{,}955 \times 10^{2}$	$9{,}56 \times 10^{3}$	$5{,}645 \times 10^{5}$	$1{,}38 \times 10^{6}$
AVI+MON	13	$4{,}4 \times 10^{1}$	$1{,}6035 \times 10^{3}$	$1{,}21 \times 10^{4}$	$1{,}6005 \times 10^{6}$	$3{,}89 \times 10^{6}$
NAR+TYL	13	0	$1{,}56 \times 10^{3}$	$1{,}14 \times 10^{4}$	$3{,}675 \times 10^{4}$	$8{,}43 \times 10^{6}$

Versuch 2

Gruppe	Proben-zahl	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
NEG	9	$2{,}63 \times 10^{3}$	$1{,}0185 \times 10^{4}$	$4{,}69 \times 10^{4}$	$1{,}18 \times 10^{6}$	$8{,}78 \times 10^{6}$
POS	9	0	$1{,}1375 \times 10^{4}$	$1{,}55 \times 10^{5}$	$1{,}3415 \times 10^{6}$	$2{,}36 \times 10^{6}$
AVI	9	0	$1{,}235 \times 10^{3}$	$6{,}51 \times 10^{3}$	$8{,}58 \times 10^{4}$	$5{,}21 \times 10^{5}$
AVO	9	0	$6{,}5 \times 10^{4}$	$1{,}1 \times 10^{5}$	$1{,}247 \times 10^{6}$	$6{,}2 \times 10^{6}$
VIR	9	0	$1{,}022 \times 10^{4}$	$6{,}54 \times 10^{4}$	$5{,}345 \times 10^{5}$	$1{,}29 \times 10^{6}$
NAR	9	$1{,}54 \times 10^{3}$	$9{,}66 \times 10^{3}$	$6{,}26 \times 10^{4}$	$1{,}53 \times 10^{5}$	$9{,}18 \times 10^{5}$
MON	9	$6{,}56 \times 10^{3}$	$1{,}39 \times 10^{4}$	$5{,}39 \times 10^{4}$	$5{,}827 \times 10^{5}$	$1{,}5 \times 10^{6}$
POS+TYL	9	$3{,}51 \times 10^{4}$	$4{,}77 \times 10^{4}$	$3{,}21 \times 10^{5}$	$5{,}36 \times 10^{5}$	$2{,}98 \times 10^{6}$
AVI+NAR	9	$5{,}1 \times 10^{3}$	$2{,}4 \times 10^{4}$	$2{,}9 \times 10^{5}$	$1{,}63 \times 10^{6}$	$5{,}12 \times 10^{6}$
AVI+MON	9	$5{,}14 \times 10^{2}$	$1{,}1035 \times 10^{4}$	$2{,}49 \times 10^{4}$	$9{,}42 \times 10^{5}$	$3{,}47 \times 10^{6}$
NAR+TYL	9	$3{,}11 \times 10^{3}$	$9{,}545 \times 10^{3}$	$1{,}65 \times 10^{5}$	$3{,}005 \times 10^{5}$	$7{,}07 \times 10^{5}$

Versuch 3

Gruppe	Proben-zahl	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
NEG	12	0	$2{,}77 \times 10^{3}$	$8{,}54 \times 10^{3}$	$2{,}2785 \times 10^{5}$	$3{,}42 \times 10^{6}$
POS	12	$2{,}41 \times 10^{3}$	$1{,}33225 \times 10^{4}$	$8{,}115 \times 10^{4}$	$1{,}2535 \times 10^{6}$	$3{,}62 \times 10^{6}$
AVI	12	$3{,}77 \times 10^{2}$	$1{,}80375 \times 10^{4}$	$3{,}795 \times 10^{5}$	$1{,}46825 \times 10^{6}$	$2{,}71 \times 10^{7}$
AVO	12	0	$9{,}9475 \times 10^{3}$	$4{,}38 \times 10^{5}$	$1{,}652 \times 10^{7}$	$1{,}22 \times 10^{8}$
VIR	12	$5{,}99 \times 10^{2}$	$4{,}2075 \times 10^{4}$	$1{,}64 \times 10^{6}$	$4{,}19 \times 10^{6}$	$1{,}07 \times 10^{7}$
NAR	12	$3{,}16 \times 10^{3}$	$1{,}355 \times 10^{4}$	$3{,}52 \times 10^{5}$	$4{,}5145 \times 10^{6}$	$1{,}78 \times 10^{7}$
MON	12	0	$3{,}845 \times 10^{4}$	$4{,}53 \times 10^{5}$	$2{,}7 \times 10^{6}$	$3{,}55 \times 10^{7}$
POS+TYL	12	$8{,}98 \times 10^{2}$	$9{,}68 \times 10^{3}$	$1{,}72 \times 10^{5}$	$2{,}03 \times 10^{6}$	$1{,}05 \times 10^{7}$
AVI+NAR	12	0	$1{,}123 \times 10^{4}$	$3{,}745 \times 10^{5}$	$1{,}0515 \times 10^{7}$	$5{,}79 \times 10^{7}$
AVI+MON	12	$3{,}55 \times 10^{3}$	$1{,}41425 \times 10^{4}$	$1{,}454 \times 10^{6}$	$7{,}37 \times 10^{6}$	$3{,}11 \times 10^{7}$
NAR+TYL	12	$5{,}23 \times 10^{3}$	$5{,}5775 \times 10^{4}$	$1{,}165 \times 10^{5}$	$9{,}0475 \times 10^{6}$	$4{,}82 \times 10^{7}$

Anlage 12

Statistische Kennzahlen der quantitativen *Cl. perfingens*-Bestimmung aus Ileum und Caecum CPE-verendeter Hühner

Angaben in KBE/ml Originalsubstanz

Versuch 1

Proben-quelle	Proben-zahl	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Ileum	6	0	$8{,}10 \times 10^2$	$5{,}63 \times 10^3$	$1{,}5525 \times 10^5$	$5{,}49 \times 10^5$
Caecum	6	$3{,}05 \times 10^3$	$1{,}01375 \times 10^4$	$3{,}965 \times 10^4$	$8{,}90 \times 10^4$	$2{,}21 \times 10^5$

Versuch 2

Proben-quelle	Proben-zahl	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Ileum	20	0	$1{,}2225 \times 10^2$	$4{,}395 \times 10^4$	$2{,}0125 \times 10^5$	$4{,}60 \times 10^6$
Caecum	20	$8{,}54 \times 10^2$	$2{,}645 \times 10^4$	$1{,}295 \times 10^5$	$2{,}7275 \times 10^6$	$1{,}56 \times 10^7$

Versuch 3

Proben-quelle	Proben-zahl	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Ileum	15	0	0	$5{,}02 \times 10^2$	$1{,}13 \times 10^4$	$1{,}22 \times 10^6$
Caecum	15	0	$3{,}31 \times 10^4$	$5{,}76 \times 10^5$	$1{,}61 \times 10^6$	$4{,}34 \times 10^6$

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. habil. A. Bergmann für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung.
Herrn Prof. DDr. A. Hensel sei für die wissenschaftliche Beratung in der Endphase der Dissertation gedankt.
Die Versuche zur vorliegenden Arbeit wurde von der Firma Lilly Germany, Abteilung ELANCO Animal Health, finanziell ermöglicht, wofür ich Herrn Dr. H. Kröger (Gießen) zu besonderem Dank verpflichtet bin.
Ebenso gilt dieses für Herrn Dr. Th. Vissiennon für die umfangreiche praktische und fachliche Unterstützung und Herrn Dr. G. Möbius für die Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der ermittelten Versuchsergebnisse.
Frau Dr. A. Schuhmacher sei gedankt für ihre fachliche Beratung.
In großer Dankesschuld stehe ich gegenüber dem Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen, welches mir über den Doktorandenförderplatz die Anfertigung dieser Dissertation erst ermöglichte. Weiterhin herzlichsten Dank an alle Mitarbeiter, Doktoranden und ehemalige Hilfsassistenten für mannigfaltig dargebrachte Aufmerksamkeit und Hilfsbereitschaft, insbesondere an Herrn Dr. R. Kliche, Herrn Dipl. Ing. R. Willig, an das Laborteam um Frau E. Brumme und Frau M. Schneider.
Für die geleistete Arbeit beim Bau der Stallanlage versichere ich postum Herrn Diplomlandwirt Pieper meinen aufrichtigen Dank.
Weiterer Dank gilt dem Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig, welches die zur Herstellung der Futtermischungen benötigten Apparaturen freundlicherweise zur Verfügung stellte.

Nicht zuletzt danke ich Marion, meinen Eltern und Großeltern für ihre großartige Unterstützung; meinem Sohn Victor für die Bereicherung meines Lebens.