

Aus dem Institut für Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. O.-R. Kaaden

Die Arbeit wurde angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Anton Mayr

Wirksamkeit und Verträglichkeit des Paramunitätsinducers PIND-AVI bei Importreptilien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Henry Brames

aus Dachau

München 2005

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. A. Mayr
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. M. H. Erhard

Tag der Promotion: 11. Februar 2005



reptilien - unsere freunde aus längst vergangener zeit.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND ZIELE.....	6
2	SCHRIFTTUM	7
2.1	STELLUNG DER REPTILIEN UND IHRES ABWEHRSYSTEMS IM TIERREICH	7
2.2	DAS REPTILIEN-ABWEHRSYSTEM: ELEMENTE UND BESONDERHEITEN	10
2.2.1	Definitionen und Überblick.....	10
2.2.2	Unspezifische Abwehrmechanismen	13
2.2.3	Paraspezifisches Immunsystem	17
2.2.3.1	MAKROPHAGEN UND GRANULOZYTEN	17
2.2.3.2	NK-ZELLEN	22
2.2.3.3	UNSPECIFISCHE ANTIMIKROBIELLE PROTEINE	23
2.2.3.4	KOMPLEMENT SYSTEM	25
2.2.3.5	ZYTOKINE	28
2.2.4	Spezifisches Immunsystem	31
2.2.4.1	LYMPHOZYTEN.....	31
2.2.4.2	TCR, BCR, IG, MHC.....	37
2.3	BESONDERE IMMUNODYNAMIK BEI REPTILIEN	45
2.3.1	Saisonale Dynamik der Immunantworten	47
2.3.2	Exogene und endogene Immunmodulatoren.....	49
2.4	PARAMUNITÄTSINDUCER UND BISHERIGE ANWENDUNG.....	52
2.4.1	Geschichte der Paramunitätsinducer.....	52
2.4.2	Anwendung und Indikationen	53
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	55
3.1	TIERE, MATERIAL UND METHODEN	55
3.1.1	Plan	55
3.1.2	PIND-AVI	56
3.1.2.1	ALLGEMEINES	56
3.1.2.2	HERSTELLUNG	57

3.1.3	Importfirma.....	60
3.1.4	Reptilienarten	62
3.1.5	Gruppen.....	73
3.1.6	Indikatoren.....	75
3.1.7	Anwendung.....	76
3.1.8	Statistik.....	78
3.2	ERGEBNISSE.....	79
3.2.1	Vorstudie	80
3.2.2	Verträglichkeit.....	82
3.2.3	Wirksamkeit.....	83
4	DISKUSSION	98
4.1	BESPRECHUNG DER STUDIENERGEBNISSE	98
4.2	DAS REPTILIEN-IMMUNSYSTEM IM KONTEXT.....	107
4.3	AUSBLICK.....	113
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	116
6	SUMMARY.....	117
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	118
8	ANHANG.....	153
8.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	153
8.2	LISTE DER LATEINISCHEN UND DEUTSCHEN SPEZIESNAMEN	157
8.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	160
8.4	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	162

1 Einleitung und Ziele

Reptilien werden von den Menschen weltweit aus verschiedenen Gründen gehalten und genutzt. Reptilien sind als Terrarientiere zunächst nichtkommerzielle Nutztiere. Die Motive für die Reptilien-Terraristik sind vielschichtig: Rituelle Überlieferungen, Erhaltungszucht, Dekoration, Selbstdarstellung, Liebhaberei und Freude an der Gestaltung eines artifiziellen Naturausschnittes, sind eine kleine Auswahl der Beweggründe. Ferner werden Reptilien als Labor- und Schautiere in wissenschaftlichen Instituten und Zoologischen Gärten gepflegt. Zunehmende Bedeutung gewinnt die Reptilien-Haltung im Rahmen von Artenschutz- und Nachzuchtprojekten in Schutzstationen. Rein kommerzielle Nutztiere sind sie für die extensive und intensive Agrowirtschaft und den Handel, die Labors, Zoo-, Lebensmittel- und Rohstoffmärkte (z.B. Schlangengift als Pharmarohstoff) versorgen. In allen Fällen sind sie durch Fang, Handling, Crowding, Grouping, Shipping und suboptimale Haltungsbedingungen immunsuppressivem Distress und gleichzeitig starkem mikrobiellen Druck ausgesetzt. Darüberhinaus gehen von den Reptilien selbst mikrobielle Gefahren für den Menschen im Sinne von Zooanthroponosen aus.

Der Erfolg dieser Nutzungs-Prozesse könnte durch eine paraspezifische Impfung zum Wohl für Reptil und Mensch verbessert werden. Paramunitätsinducer aus attenuierten Tierpockenviren, die direkt das paraspezifische Immunsystem aktivieren und regulieren, stellen möglicherweise den einzigen "Impfansatz" zur Abwehr von Infektions-Gefahren dar und könnten später durch Kombination mit spezifischen Vakzinen einen Weg für die Zukunft der Reptilienimmunsierung aufzeigen. Demgegenüber sind die Erfolge mit Paramunitätsinducern bei Reptilien bisher nur empirisch und ein systematischer Nachweis ihrer Unschädlichkeit und Wirksamkeit steht aus. Ziel dieser Studie ist es, dem fraglichen Sachverhalt durch einen Vergleich paramunisierter und ungeimpfter Reptilien-Importgruppen näherzukommen.

2 **Schrifttum**

2.1 **Stellung der Reptilien und ihres Abwehrsystems im Tierreich**

Die Phylogenese der Reptilien, ihre Einordnung in den Stammbaum des Lebens, gibt der vergleichenden Immunforschung die Möglichkeit, die Evolution lebender Materie und die Entstehung des Immunsystems nachzuvollziehen und letztlich das menschliche Immunsystem besser zu verstehen. Beachtenswert ist, dass diese Erkenntnisse sich auf die modernen Reptilien beziehen, die sich natürlich nach ihrer Abspaltung von ihren ausgestorbenen Vorfahren weiterentwickelt haben. Auf die tatsächlichen stammesgeschichtlichen Merkmale des Immunsystems damals lässt sich also nur indirekt schliessen. Die Klasse der Reptilien befindet sich an einer Schlüsselstelle, genau am Übergang zwischen niederen und höheren Vertebraten (36). Einige zoologische Besonderheiten unterstreichen diese Transitstellung. Im Unterschied zu den Amphibien sind Reptilien die ersten Amniota und die ersten echten Landtetrapoden der Entwicklungsgeschichte. Nach innerer Befruchtung machen sie, ohne eine Larvenform, eine direkte ontogenetische Entwicklung durch. Die Parthenogenese ist bei den Reptilien immer noch erstaunlich häufig verbreitet. Sie sind die letzte ektotherme Tierklasse, also von der Umgebungstemperatur viel abhängiger als Vögel und Säuger. Bei der Betrachtung des Reptilien-Immunsystems muss man bedenken, dass hier in möglicherweise unzulässiger Vereinfachung von einzelnen untersuchten Spezies auf eine ganze Tierklasse mit über 8000 hochspezialisierten Arten geschlossen wird (89,196). Die ersten Amniota entwickelten sich aus Urlurchen vor knapp 400 Millionen Jahren. Vor ca. 300 Millionen Jahren entstanden die ersten Urreptilien und teilten sich bald, je nach Temporalöffnung, in Synapsida und Diapsida. Aus den Diapsida entwickelten sich schließlich die heutigen Schildkröten, Schuppenkriechtiere, Brückenechsen, Krokodile und Vögel, die zu den Sauropsida zusammengefasst werden. Die enge Verwandtschaft mit den Vögeln kommt in der Anatomie und Physiologie einiger Organe wie den Nieren, der Lunge, der Haut, dem Schädel, dem Blutkreislauf sowie der Ontogenese zum

Ausdruck (202). Die Klasse der rezenten Reptilien ist demzufolge eine künstliche, paraphyletische Gruppe, da sie einerseits die Vögel ausschließt und andererseits die Krokodile näher mit den Vögeln verwandt sind als mit den restlichen Reptilien. Neue gentechnische Untersuchungen rücken die Schildkröten wieder in den Kreis der modernen Reptilien: Schildkröten sind lediglich sekundär-anapsid und nicht die Relikt-Nachfahren längst ausgestorbener, echter Anapsida (101, 258).

Das relativ junge spezifische Immunsystem ist auf das viel ältere paraspezifische System angewiesen, dessen Ursprung mit dem ersten Auftreten von eukaryotischen Zellen und ihrer Fähigkeit zur Phagozytose vor ca. 1,5 Milliarden Jahre zusammenfällt. Damit ist das paraspezifische Immunsystem um mindestens Faktor 10 älter als das funktionelle spezifische Immunsystem und hat entsprechend schon viel länger allein das Überleben ganzer Tierklassen getragen. Es ist bis heute bei den höchstentwickelten Säugetieren einschließlich dem Menschen, die Voraussetzung für ein Funktionieren des spezifischen Immunsystems. Ohne das "primitive", paraspezifische System ist kein Überleben möglich (151).

Die Tabelle 1, Seite 9 gibt einen Überblick darüber, wann und wo erstmals bestimmte immunologische Schlüsselmerkmale aufgetaucht sein könnten. Das "könnte" bezieht sich in diesem Zusammenhang darauf, dass an rezenten Tiergruppen nur rezente Merkmale untersuchbar sind. So könnten die ersten Anfänge eines spezifischen Immunsystems mit dem Auftreten der Vertebraten vor ca. 500 Millionen Jahren zusammengefallen sein. Richtig in Schwung kam dieses System allerdings erst vor ungefähr 100 Millionen Jahren bei den endothermen Amniota, durch die Etablierung von Lymphknoten (als "Immunaugen") mit follikulären Keimzentren und Realisierung virtuoser Diversitäts- und Selektionsmechanismen der B-Lymphozyten-Rezeptoren. Die Affinitätsreifung, die ab jetzt möglich wurde, steigerte die Wirksamkeit der Antikörper um mehrere 10er Potenzen (45, 46, 151). Die T-Matrix Tabelle 1 visualisiert die Entwicklung der Tierklassen im Kontext der Erdzeitalter und zeigt gleichzeitig den Bezug zu den Fortschritten des Immunsystems auf (46, 67, 119, 151, 178, 179, 220, 227, 231, 232). Die verwendete Zeitachse ist nicht linear skaliert.

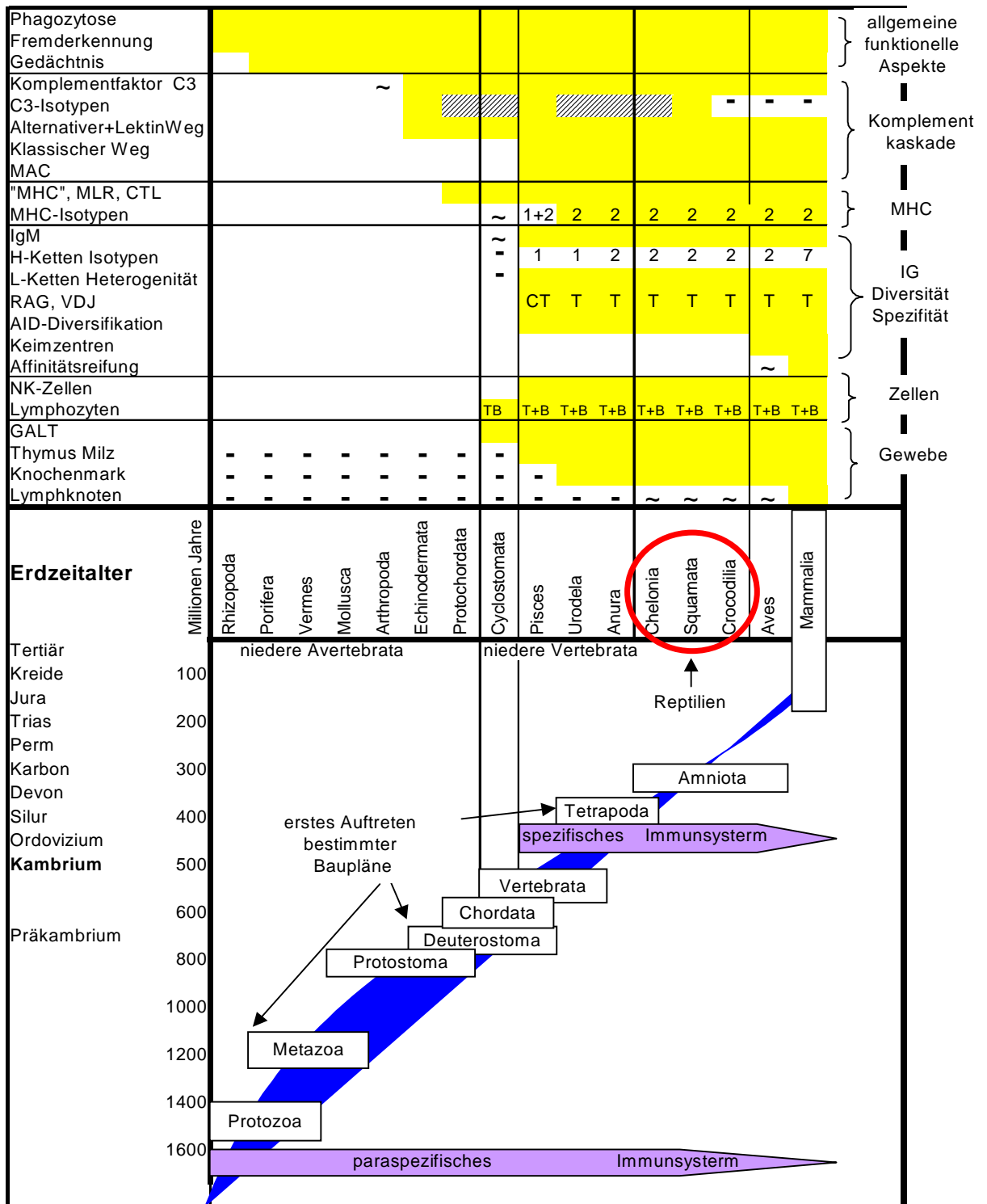


Tabelle 1: Synopse der Evolution des Reptilien- Abwehrsystems.

Legende zu Tabelle 1: gelb = nachgewiesen vorhanden; – = nachgewiesen nicht vorhanden; schräg gestrichelt = vermutlich vorhanden; weiss = vermutlich nicht vorhanden; ~ = homologe Strukturen angedeutet; C = Cluster-Anordnung; T = Transposon-Anordnung; TB = T- und B-Lymphozyten-Eigenschaften auf einer Zelle angedeutet; T+B = Lymphozyten-Heterogenität

2.2 Das Reptilien-Abwehrsystem: Elemente und Besonderheiten

2.2.1 Definitionen und Überblick

Das ektotherme Reptilien-Immunsystem ist kaum erforscht. Werden in die bekannteste Internetsuchmaschine GOOGLE™ die Begriffe "reptile immune system" oder der Plural "reptiles immune system" eingegeben, erzielt man rund 30000 Fundstellen. Gibt man dagegen "fish immune system" ein, ist die Anzahl der Treffer eine 10er-Potenz höher.

Innerhalb des Abwehrsystems sind auch bei den Reptilien unspezifische Abwehrmechanismen, wie die natürliche **Resistenz**, das **Barriersystem**, sowie die schützende **Keimflora** von dem **komplexen Immunsystem** abzugrenzen. Das komplexe Immunsystem wiederum wird in einen **paraspezifischen** und einen **spezifischen** Teil gegliedert. Die Aufgabe aller Teile zusammen besteht darin, das Genom und Proteom in seiner homöostatischen Integrität vor Noxen (Gefahren) von aussen und innen zu schützen. Die anatomischen Ausprägungen sind bestimmte Abwehrorgane bzw. histologisch betrachtet die Infiltration fast aller Körpergewebe.

Das komplexe Immunsystem ist ein Kommunikations- und Regulationssystem zur Aufrechterhaltung der Homöostase und Integrität. Durch das Erkennen von "self", "altered self", "nonself" und "danger" soll durch angemessene Reaktion eine symbiontische Beziehung zu fremdem Genmaterial eingerichtet werden. Das komplexe Immunsystem bildet mit dem neurohormonalen Netzwerk zusammen das immuno-neuro-hormonale Netzwerk. Manche Autoren sprechen heute wegen der immer offensichtlicher werdenden kognitiven und regulativen Kompetenz von einem "mobilen Gehirn" (20, 29, 110, 151, 249).

Das paraspezifische Immunsystem (auch als primitives, angeborenes, innates, unspezifisches Immunsystem bezeichnet) reguliert gefährliche Störungen durch das angeborene, grobe Erkennen von Fremdstrukturen und reagiert sofort aber ohne Gedächtnismechanismen ("Memory").

Das spezifische Immunsystem (auch als erworbenes, acquired, vorausschauendes, antizipierendes, adaptives bezeichnet) ist der Regulationsteil, der nach dem paraspezifischen System reagiert, später einsetzt, der gefährliche Störungen vorausschauend und antigenspezifisch erkennt und "Memory" hinterlässt.

Beide Teile des komplexen Immunsystems agieren mit ihren jeweiligen zellulären und humoralen (löslichen) Komponenten eng zusammen und werden nur aus didaktischen Gründen getrennt behandelt. In der Funktion baut das spezifische Immunsystem auf den Vorleistungen des paraspezifischen Systems auf (151). Die Tabelle 2 und die Tabelle 3 stellen die drei Bereiche des Abwehrsystems mit ihren Komponenten und Effektormechanismen dar und veranschaulichen ihr Zusammenwirken (42, 80). Die Pfeile deuten funktionelle Zusammenhänge an.

Tabelle 2: Synopse des Reptilien-Abwehrsystems

Unspezifische Abwehrmechanismen 1.			
angeboren Resistenz, Barrieren, schützende Keimflora, Endzündung, Fieber			
Komplexes Immunsystem	Zellen	Effektormechanismen	Lösliche Faktoren
2. Paraspezifisches Immunsystem (sofort, Spezifität gering, kein Memory)	Makrophagen	Phagozytose, Antigen-Präsentation	Interleukine (Monokine)
	Granulozyten	MAC	Komplement
	Virusinfizierte Zellen	Apoptose	Interferone
3. Spezifisches Immunsystem (später, hohe Spezifität, Memory)	NK Lymphozyten	Zytotoxizität durch Perforin/ Granzym	
	B-Lymphozyten mit BCR	Komplementaktivierung, ADCC, Neutralisation	Antikörper = gelöster BCR
	TH1-, TH2-Lymphozyten	Regulation	Interleukine
	T-Lymphozyten mit TCR	Zytotoxizität durch Perforin/ Granzym	Interleukine (Lymphokine)

Tabelle 3: Zellvermittelte und humorale Immun-Effektormechanismen

		Typ	AK abhängig	Mechanismus
Zell vermittelt	Lysierend	CTL	nein	Perforinabhängiges direktes lysieren fremder Zellen durch zytotoxische T-Lymphozyten
		NK-Cells	nein	Perforinabhängiges direktes lysieren fremder Zellen durch NK-Zellen
		ADCC	ja	durch Erkennen fremder Zellen, die AK über Fc- Rezeptoren gebunden haben
	entzündend	DTH	nein	Zytokinabhängige Gewebereaktion, Koch'sches Phänomen
Humoral	lysierend	Komplement abhängig	ja/ nein	MAC (Membrane Attack Complex)-abhängiges lysieren fremder Zellen
	neutralisierend	Direkt	ja	Ergebnis ist beispielsweise Toxin- oder Virus- Inhibition bzw. -Beseitigung

2.2.2 Unspezifische Abwehrmechanismen

Unter **Resistenz** versteht man die genetisch fixierte Unempfindlichkeit einzelner Individuen, Arten oder Gruppen gegen bestimmte Noxen (151) . So zeigte schon METCHINKOFF im Jahre 1901, dass Tetanustoxin für *Alligator mississippiensis* selbst bei Jungtieren nicht toxisch war und temperaturunabhängig schnellstens aus dem Blut entfernt wurde (161). Salmonellen werden bei bis zu 90% der Reptilien nachgewiesen, ohne dass sie in ihrer Gesundheit beeinträchtigt wären. Andererseits besitzen Menschen eine deutlich höhere Empfindlichkeit. ONDERKA und FINLAYSON (1985) stellten im Rahmen einer Untersuchung bei 7% der Schildkröten Salmonellen fest, wobei alle asymptomatisch waren. Bei Schlangen und Echsen lag die Fundrate nahe 50%, dennoch erkrankten weniger als 20% an Salmonellose (184). Die "reptile associated salmonellosis" bei Kindern und anderen immungeschwächten Personen wird hauptsächlich von Baby-Wasserschildkröten und dem Grünen Leguan verursacht – Reptilien, die gern in den US-Haushalten gepflegt werden. Diese Krankheit wurde in den USA zur populärsten Reptilien-Anthropozoonose (40, 158, 160, 218, 221).

Das **Reptilien-Barriersystem** wehrt konstruktiv und funktionell viele gefährliche Keime ab. Die Reptilien-Schuppenhaut, in extremer Ausprägung als Panzer bei den Krokodilen (daher auch der Name Panzerechsen) und Schildkröten (das Panzertier per se) erschwert Verletzungen und das Eindringen von Pathogenen. Die Hornschuppen sind dachziegelartig, in Bewegungsrichtung orientiert um das "Abrutschen" der Keime zu erleichtern. Mechanischer Schutz der Augen ist durch Augenlider gegeben, die bei Schlangen und einigen subterrestrischen Eidechsenarten zu einer abweisenden Brille verwachsen sind. Die Augensekrete spülen Erreger von der empfindlichen Augen-Hornhaut. Regelmässige Häutungen erneuern nicht nur die Epidermis, sondern auf diese Weise entledigt sich der Wirt, gleichzeitig und elegant, potentiell pathogener Mikroben. Als Zugeständnis an die

Wasserökonomie fehlen allerdings die Schweißdrüsen, die bei Säugern einen Zusatznutzen durch das Wegspülen von Erregern haben. Das Abtrocknen der Haut und die UV-Exposition beim behavioralen Sonnenbaden haben keimhemmende Wirkung (196).

Die Schleimhäute der Atem- und Verdauungswege und ihre Makro- und Mikromotorik verhindern bei den Reptilien, dass sich Erreger anhaften, und fördern gleichzeitig deren Ausscheidung. Tracheales Zilienepithel und sezernierende, muköse Granulazellen wurden sowohl bei *Lacerta agilis*, *Lacerta vivipara* und Hausgeckos als auch bei den Schildkröten, *Testudo graeca* und *Pseudemys scripta*, nachgewiesen (189, 235). Morphologische Unterschiede dieser Zellverbände bei *Mauremys caspica*, *Lacerta lepida* und *Natrix maura* werden von PASTOR herausgearbeitet (187, 188). Im Bronchialepithel des Gecko *Rhacodactylus leachianus* sind die sezernierenden Zellen deutlich häufiger als die Zilienzellen vertreten (192). Mukoziliäres Epithel im Ösophagus ist bei den meisten Reptilien vorhanden (17).

Die **Reptilien-Keimflora** schützt den Wirt vor Pathogenen durch Stoffwechselprodukte (z.B. Fettsäuren), Abschirmung von Zielzellen, Ausdünnen von Nährstoffen und unspezifische Stimulation des Immunsystems (104). Die schützende Keimflora besiedelt sowohl die äussere Haut als auch die mukösen und kutanen Schleimhäute der Reptilien und unterliegt bei vielen Arten einer jahreszeitlichen Dynamik. Sie setzt sich aus apathogenen und fakultativ-pathogenen Keimen zusammen. So wurden von klinisch unauffälligen *Testudo hermanni*, *-graeca* und *-marginata*, sowie *Testudo horsfieldii*, Kornea-, Rachen- und Kloakentupfer gewonnen und dabei 79 verschiedene Bakterienarten und 49 artähnliche Gruppen differenziert. Die Bakterienflora der Kornea wurde vor der Winterruhe von grampositiven Kokken (65% aller Isolate), die des Rachens von gramnegativen Stäbchen (53%) dominiert. In der Flora der Kloake konnte sich keine Bakteriengruppe besonders durchsetzen. Nach der Winterruhe bildeten, sowohl im Rachen als auch in der Kloake, gramnegative Bakterien die dominante Gruppe (62% bzw. 51%). Die Nachweishäufigkeit von grampositiven Kokken war nach der Winterruhe geringer als vor der Winterruhe. Dies wurde vor allem durch

den stark verminderten Nachweis von Enterokokken und Staphylokokken verursacht, während die gramnegativen Bakterien zunahmen. Quantitativ reduzierte sich die Keimmenge auf Kornea und Rachen nach der Winterruhe um mehr als 20% (230).

Der Panzer vieler Wasserschildkröten ist natürlicherweise mehr oder minder von Algen besiedelt. Einerseits profitiert die Schildkröte vom Tarneffekt; andererseits könnte die Algenbesiedlung das Eindringen pathogener Keime hemmen oder fördern. Welche Bedeutung die Algen für die Eubiose besitzen und wann dieser Bewuchs Ausdruck einer Dysbiose wird, ist bisher unzureichend untersucht worden (41, 156, 205).

Blutgerinnung, lokale Endzündung und Fieber sind Abwehrmechanismen, die zum paraspezifischen Immunsystem überleiten.

Bei Verletzung des Reptilien-Barrieresystems verhindert das **Blutgerinnungssystem** nicht nur den Blutverlust, sondern bildet auch die erste provisorische Abdichtungsbarriere gegen Pathogene. Reptilien besitzen ein dem Menschen und Säugetier vergleichbares, kaskadenartig ablaufendes Gerinnungssystem. Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Intrinsic-System von geringerer Aktivität und Bedeutung als das Extrinsic-System ist (200, 201, 259). Der gemeinsame Weg über Faktor X und V ist genauso vorhanden, wie auch natürliche Gerinnungsinhibitoren, Antithrombin und Antithrombin-ähnliche Proteine nachgewiesen werden konnten (117, 129, 200). Zusätzliche reptilienspezifische Inhibitoren mit teilweise temperaturabhängig-unterschiedlicher Aktivität sind bei vielen Reptilienarten entdeckt worden (102). Die Bestimmung der Gerinnungszeit bei *Iguana iguana* mit heterologen kommerziellen Testsystemen war unzuverlässig (117).

Die **lokale Endzündung**, als unspezifische Reaktion auf eine Gewebeschädigung, soll potentielle Noxen lokal eingrenzen, eliminieren und schließlich nach Reparatur die Gewebsintegrität wiederherstellen. Auf terpentin-provozierte Hautschäden bei *Alligator mississippiensis* konnte nach 4 bis 8 Stunden ein dermales endzündliches Ödem, nach 1 bis 3 Tagen Nekrose und

Neutrophilenmigration und nach 7 bis 30 Tagen zusätzliche monozytäre Infiltration, lichtmikroskopisch beobachtet werden. Nach 14 Tagen erkennbar, aber erst nach 30 Tagen prominent, wurde der Nekrosekern vom Rand mit einsprossenden Kapillaren und Bindegewebe demarkiert (145). Ähnliche Ergebnisse erbrachten Untersuchungen an *Boa constrictor constrictor* (238). Die Heilungsgeschwindigkeit war bei *Thamnophis sirtalis* temperaturabhängig (226). Abszesse bei Reptilien sind eher käsig-pastös als rahmig-viskös (72).

Fieber, die unspezifische Abwehrreaktion bei Allgemeininfektionen, soll den Stoffwechsel anregen und die weitere Mikrogen-Vermehrung durch ungünstigere, hohe Temperatur hemmen. Reptilien erhöhen bei generalisierten Infektionen ihre basale Stoffwechselrate, so dass ihre Körpertemperatur ca. 2 °C höher liegt, als diejenige gleichhaltener, gesunder Tiere. Zusätzlich zeigen sie ein verstärktes Sonnenverhalten, verschieben also ihren Vorzugstemperaturbereich nach oben. Infolge einer Antibiotika-Therapie wurden wieder niedrigere Temperaturen bevorzugt (164, 168, 169, 242).

2.2.3 Paraspezifisches Immunsystem

Werden die chemischen und mechanischen Barrieren von einem Pathogen überwunden, stellt das paraspezifische Immunsystem die "First Line"-Verteidigung des Makroorganismus. Wichtige Charakteristika sind sofortiges Einsetzen, fehlende Spezifität und Memory sowie die Abwesenheit adaptiver Elemente. Es gibt zelluläre und humorale Faktoren. Das paraspezifische Immunsystem ist die Voraussetzung für eine spezifische Immunantwort. Es moduliert und reguliert das spezifische Immunsystem (42, 151).

2.2.3.1 Makrophagen und Granulozyten

Bei der Betrachtung der Reptilien-Leukozyten muss folgende Bemerkung vorangestellt werden. Die Differenzierung und Nomenklatur dieser Zellen ist bis heute uneinheitlich, die Zellverhältnisse unterliegen starken natürlichen Schwankungen und unterscheiden sich darüberhinaus von Spezies zu Spezies, so dass die bisherigen quantitativen Angaben als Referenzwerte im klinisch-diagnostischen Gebrauch mangels Kontext untauglich sind (112). So wird in einer Vorlesung von Lisa Maag Miller, Department of Pathology and Microbiology des Atlantic Veterinary College, folgender Hinweis gegeben: "Note: Differentiating neutrophils from eosinophils in rabbits, guinea pigs, rats, reptiles, fish and birds is difficult because the neutrophils have prominent eosinophilic granules and are called heterophils" (162). Die Konfusion ergibt sich also nicht nur aus labortechnischen Gründen, sondern auch aus der Unterschiedlichkeit der Leukozytenmuster je nach Spezies, Geschlecht und ektothermie-bedingter Saisondynamik. Zusätzlich werden die färbungstechnisch charakterisierten Zellpopulationen Eosinophile, Neutrophile, Azurophile und Monozyten den in der Humanmedizin eingeführten Zellklassen nicht standardisiert zugeordnet. ALLEMAN und GARNER z.B. ordneten azurophile Granulozyten sogar den Monozyten zu (5, 6, 13, 77, 111, 237).

Die Myelopoese findet bei unterschiedlichen Schlangenspezies im Knochenmark statt. Die Peripherisierung erfolgt durch Protrusionsruptur in den venösen Sinus und in geringerem Maße durch Transzytose, wie bei den Säugern üblich (216).

Monozyten und Makrophagen (Mononukleäre Leukozyten):

Die Monozyten/ Makrophagenlinie entsteht aus myelopoetischen Stammzellen des Reptilien-Knochenmarks. Die Monozyten zirkulieren im Blut, die Makrophagen sind Gewebsdifferenziate, teilungsfähig und phagozytär. Diese Zellen formen das mononukleäre-phagozytäre-System (MPS), das früher als retikuloendotheliales System (RES) bezeichnet wurde. Die Gewebsvarianten werden als Kupfersche-Sternzellen, Mikrogliazellen, dendritische Zellen (Thymus) und Langerhans'sche-Zellen bezeichnet. Die phagozytäre Fähigkeit dient hier, im Gegensatz zu den neutrophilen Granulozyten, zunächst vor allem der Antigenpräsentation (deshalb auch Antigen Presenting Cells; APCs) (108) und stellt die Verbindung zum spezifischen Immunsystem her. Bei *Mauremys caspica* finden sich interdigitierende Zellen (interdigitating cells, IDCs) am Rand des Thymus-Marks. Diesen IDCs kommt vermutlich bei der Lymphozytenedukation und Antigen-Präsentation eine zentrale Rolle zu (126). In den Maschen der Retikulärzellen der Milz-PELS bei *Python reticulatus* finden sich viele dendritische Makrophagen, die nahe an das Kapillarlumen reichen und dem "Antigen-Trapping" dienen (116).

Reptilien-Monozyten besitzen eine unregelmässige Zellform und einen polymorphen Kern. Histochemisch sind sie bei den Reptilien nicht einheitlich. So reagieren Monozyten von *Mauremys japonica*, *Agama agama* und *Gekko gekko* sowohl mit saurer als auch alkalischer Phosphatase positiv, während *Elaphe climacophora*, *Eumeces latiscutatus* und Krokodile negativ auf alkalische Phosphatase reagierten. Hervorzuheben ist eine schwache bis gar keine Reaktion auf Peroxidase bei den untersuchten Spezies (37). Der Anteil der Monozyten an den Blutleukozyten liegt bei 0% bis 10%. In der Literatur werden auch Werte bis zu 35% angegeben, da teilweise Monozyten und Azurophile zusammengezählt wurden (113). Die Zahl der Monozyten ist im Verlauf des Jahres bei Reptilien weitgehend konstant (37, 233).

Granulozyten:

Reptilien-Granulozyten besitzen ebenfalls PRRs (allerdings eingeschränkt im Vergleich zu den Makrophagen), CRs und FcRs. Sie sind polymorphnukleär, kurzlebig, phagozytosefähig, aber nicht teilungsfähig. Als Phagozyten besitzen sie zur Migrationsförderung Integrin-Rezeptoren und nutzen den Perforin-Granzym-Apoptose Weg zur Abtötung der Mikroben. Die Komplementkaskade liefert durch den C5a-Gradienten und Opsonierung das Migrations- und Erkennungssignal. Sie bilden das polymorphnukleäre-phagozytäre-System, abgekürzt PPS (42). Die Granulozytenpopulation wird auch bei Reptilien im Knochenmark aus einer eigenen Zelllinie gebildet (37).

Neutrophile Granulozyten:

Wie weiter oben angesprochen, herrscht in der Literatur grosse Unsicherheit, wie die unterschiedliche Anfärbbarkeit bei den Reptilien mit sauren, basischen und blauen Farbstoffen zu interpretieren ist und welcher Zellgruppe eine solche Zelle zugeordnet werden sollte. Das hat auch die Entwicklung brauchbarer Referenzwerte für die Klinik unmöglich gemacht.

Von SAINT GIRONS wurden die blaufärbenden Leukozyten der Reptilien als azurophile Granulozyten von den Neutrophilen abgegrenzt und diese in der späteren Literatur teilweise den Monozyten (also der Makrophagenlinie) zugeordnet (214). Um die Konfusion perfekt zu machen, wurde und wird der neutrophile Granulozyt in der amerikanischen Literatur eben wegen dieser unterschiedlich färbbaren Granula als "Heterophiler" bezeichnet und dann fallweise wegen der "pseudoeosinophilen Erscheinung" den Eosinophilen zugeordnet. COOPER sieht in den beiden Populationen lediglich unterschiedliche Reifestadien ein und derselben Zelllinie und bezeichnet sie zur Beendigung der Konfusion als Neutrophile (37, 237). Leider wird auch in neueren Arbeiten weiterhin die alte Nomenklatur verwendet (6, 215).

Die Reptilien-Neutrophilen sind 10-23 μm gross, der Kern ist gelappt und das

Zytoplasma fein oder fusiform granuliert. Die zahllosen feinen Vesikel des Zytoplasma werden bei reifen Formen weniger. Die Zellmembran kann Pseudopodien ausbilden. Sie sind die häufigsten Granulozyten im Reptilienblut, die professionellen "Fresszellen" (37, 233) und erstaunlich kortisonstabil (121).

Eosinophile Granulozyten:

Es sind in der Regel runde Zellen, je nach Reifegrad 9 - 20 µm gross, mit einem variablen, exzentrischen Kern und kugelförmigen, intra-zytoplasmatischen Granula (37). Der Anteil an den Gesamtleukozyten liegt zwischen 0% und 20%, wobei Eidechsenblut viel, Schildkrötenblut wenig Eosinophile enthält (233). Bei *Caiman crocodilus yacare* konnte keine alkalische Phosphatase-Reaktion, bei pH7 geringe Myeloperoxidase-Aktivität (MPA) und bei pH10 starke MPA beobachtet werden. Eosinophile sind im Gegensatz zu Basophilen bei Reptilien Peroxidase-negativ; positive Affinität zu Peroxidase kann testspezifische Ursachen haben (182). Zytochemisch konnten "Typ1"- und "Typ2"-Eosinophile im Blut von *Chrysemys dorsignih* differenziert werden, die funktionell den Säuger-Eosinophilen bzw. -Neutrophilen zugeordnet werden müssen (13).

Basophile Granulozyten:

Die kugeligen, kompakten, 7 - 20 µm grossen Reptilien-Basophilen enthalten basophile Histamin-Granula. Der runde Kern positioniert leicht exzentrisch. Der Anteil an den Blutleukozyten liegt bei 0 bis 40%, bei *Chelydra serpentina* und *Chrysemys picta* bis 50% (159). Von Spezies zu Spezies differieren diese Zellen in ihrer Reaktivität auf alkalische Phosphatase, PAS, Sudan-Black-B-Test, sind aber alle saure-Phosphatase-positiv und werden von der Jahreszeit nicht beeinflusst (37). Schildkröten-Basophile haben anlogie Immunkapazität wie Säuger-Basophile bzw. Säuger-Mastzellen. Im Gegensatz zu Basophilen von Kontrollschildkröten formten gewaschene Basophile immunisierter Schildkröten in vitro basophile-SRBC-Rosetten (Sheep red blood cells). In dieser Studie wurde

erstmals die Existenz eines "reagenic antibody", der hier als IgE (über Immunglobuline siehe 2.2.4.2) bezeichnet wurde, bei einem Reptil festgestellt (159). Die Phagozytosefähigkeit und die mikrobioziden Fähigkeiten der Alligator-Monozyten und -Neutrophilen und in geringerem Maße auch der -Eosinophilen wurde nachgewiesen (144).

Eine beispielhafte tabellarische Zusammenstellung zytochemischer und morphologischer Leukozytencharakteristika von asiatischen Krokodilen erarbeiteten KANCHANAPANGA et al. 1999 (105), siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Zytologische Charakteristika der Leukozyten von *Crocodylus siamensis*, *Crocodylus porosus* und ihrer Kreuzungen.

Granulozyten	Grösse (µm)	Zellkern	Granula Gramfärbung	Alkalische Phosphatase	Peroxidase
Heterophile	9-10	rund oval, meist exzentrisch	Azidophil,	+	++
Eosinophile	8-9	Rund oval, exzentrisch	Azidophil, rund und gebuchtet, manchmal tränenförmig	-	+++
Basophile	10-11	rund zentral lokalisiert	rund unterschiedliche Grösse	-	-
Azurophile	8-10	rund oval nierenförmig, zentral lokalisiert	fein azurophil	+++	-
Agranulozyten			Zytoplasma		
Monozyten	10-16	nierenförmig, exzentrisch	gross blaugrau, schaumig	-	-
Lymphozyten	6-7	nierenförmig, exzentrisch	Schmal, blaugrau	-	-
Thrombozyten	5-6	rund, oval	Schmal	-	-

2.2.3.2 NK-Zellen

Die Aktivität der Reptilien-NK-Zellen (englisch: "natural killer cells") beruht im Gegensatz zu der Aktivität der zytotoxischen T-Lymphozyten nicht auf spezifischen Antikörpern. NK-Lymphozyten tragen keinen TCR und reagieren unspezifisch im Kontext des paraspezifischen Immunsystems. Beim Menschen liegt ihr Anteil bei 5 bis 10% der zirkulierenden Lymphozyten. Ihre zytolytische Aktivität richtet sich gegen Tumorzellen und virenfizierte Zellen, die sie unspezifisch mit lektinartigen Rezeptoren binden (42).

1992 konnten SHERIF und EL RIDI erstmals bei *Psammophis sibilans* natürliche Killeraktivität gegen humane Tumorzellen (K562) nachweisen und im Zusammenhang mit NK-Zellen diskutieren. Die spontane Zytotoxizität von Thymozyten, Milzzellen und mononukleären Blutzellen wurde durch das Entfernen der Makrophagen kaum und durch Beseitigen der B-Lymphozyten nicht vollständig unterdrückt. Die Autoren schlossen daraus, dass möglicherweise NK-Zellen für diese unspezifische Reaktion verantwortlich waren (222). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen frühere Untersuchungen an *Chelonia mydas*, bei der keine unspezifische Zytotoxizität durch Blutlymphozyten, dafür ADCC nachgewiesen wurde (157). Neuerdings konnte bei *Mauremys caspica* die ADCC- und NK-Aktivität der Blutlymphozyten im saisonalen Verlauf verfolgt werden. Die Aktivität war weitgehend steroid-unbeeinflusst (171). Thymozyten bei der gleichen Tierart vermochten Tumor-Zielzellen sowohl durch ADCC als auch durch NK-Zytotoxizität zu zerstören (170).

2.2.3.3 Unspezifische antimikrobielle Proteine

Lysozym

Lysozym, auch Muramidase genannt, ist ein Enzym in Serum, Speichel, Gewebsflüssigkeit, Tränenflüssigkeit und Eiklar, welches glykosidische Bindung in den Mureinen (Glykoproteine der Bakterienwände) spaltet. In den Granulozyten-Lysosomen gehört es zu den sauerstoffunabhängigen Abbau-Enzymen. Auf diese Weise werden einige grampositive, apathogene Bakterien abgetötet; anders ausgedrückt: gerade diese Lysozym-Empfindlichkeit begründet deren Harmlosigkeit. Unter Beteiligung von Komplement oder Antikörpern kann Lysozym auch gramnegative Bakterien eliminieren (95).

Bei *Lacerta viridis* bewirkte eine experimentelle Infektion mit *Leishmania agamae* promastigotes, bei subkutaner und oraler Applikation, weniger bei intraperitonealer, einen zwei- bis vierfachen Anstieg der Serum-Lysozymwerte (96). Ähnliche Ergebnisse erzielten die Untersucher bei *Agama caudospinosum* (97). GAYEN konnte Lysozym im Eiklar von *Trionyx gangeticus* und anderen Schildkröten beschreiben (78). Schildkröten-Lysozym zeigte, im Gegensatz zu Hühner-Lysozym, keinen Unterschied in der Wirksamkeit gegen α - und β -anomerische Formen des N-acetyl D-Glucosamins (33). ASCHAFFENBURG et al. konnten erstmals die Kristallstruktur eines Schildkröten-Lysozyms aus dem Eiklar analysieren und folgerten aus seiner speziellen Struktur eine beachtenswerte Kälte-Unempfindlichkeit (12).

Transferrin

Transferrin in Plasma, Interstitialflüssigkeit und Sekreten, das wichtigste eisentransportierende Protein bei Vertebraten, konkurriert um essentielles Eisen und behindert das Bakterienwachstum bei Infektionen. Unter LEM (Leukocyte-Endogenous Mediator) wird die Eisenaufnahme gehemmt, Ferrine werden

verstärkt gebildet und Eisen im Plasma reduziert (104). LIM et al. konnten bei zwei Reptilienspezies die Aufnahme von transferringebundenem Eisen über spezifische Rezeptoren und Endozytose, wie es auch bei anderen Vertebraten üblich ist, nachweisen (131). Transferrine weisen eine so hohe Artspezifität auf, dass sie Verwandtschaftsbeziehungen von Arten aufklären können (139, 172).

Alpha-2-Makroglobulin

Der Protease-Inhibitor Alpha-2-Makroglobulin ist der Vorfahre der C3-artigen Proteine der Komplement-Kaskade (142). Er wurde im Serum von *Alligator sinensis*, *Varanus niloticus*, *Boa constrictor* und *Python molurus* mit einem Molekulargewicht von 725 kDa, also doppelt so schwer wie bei Fischen und ebenso schwer wie bei höheren Vertebraten, nachgewiesen. STARKEY und BARRET sehen in der Verdoppelung der Molekülmasse einen Vorteil für Stabilität und Wirksamkeit des Enzyms (227).

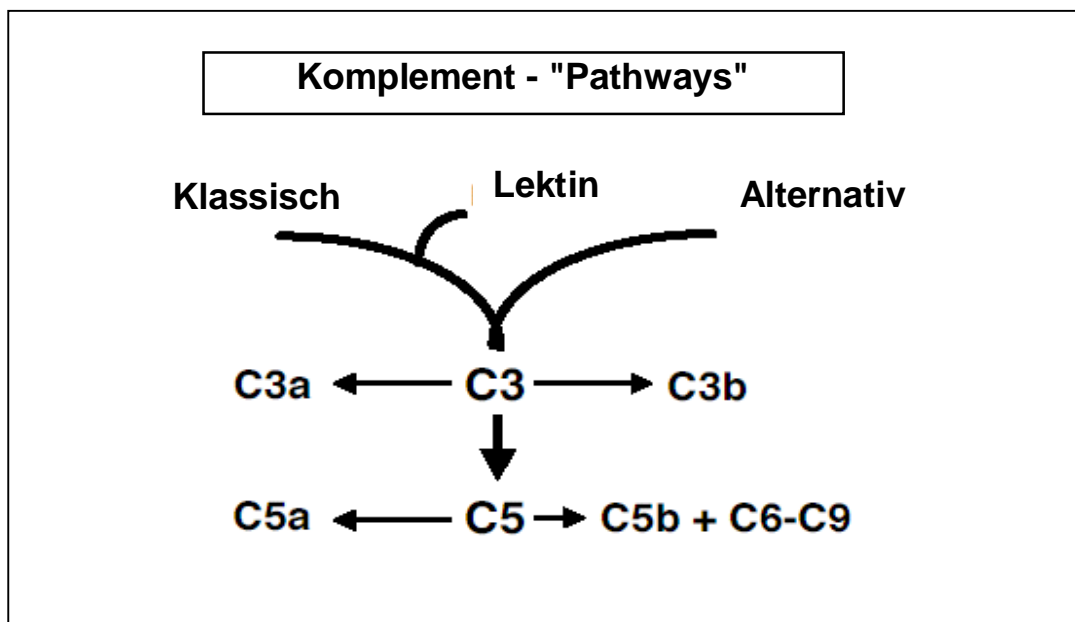
Akute-Phase-Proteine

Diese Proteine werden von Hepatozyten produziert, die durch Zytokine stimuliert wurden. Akute-Phase-Proteine (u.a. C-reaktives Protein; CRP) erscheinen in der akuten Phase einer Endzündung und steigen im Serum um das Hundertfache ihres Ausgangswertes an, binden Ca^{++} -abhängig LPS-Phosphorylcholin und Phospholipide der Mikroben-Zellwand, opsonieren Mikroben und starten den Classical-Pathway der Komplement-Kaskade (42). CRP konnte weder bei Leishmania-immunisierten noch bei nicht-immunisierten *Lacerta viridis* und *Agama caudospinosum* nachgewiesen werden (96, 97).

2.2.3.4 Komplement System

"Le sérum de nombreux animaux renferme de l'alexine, c'est-à-dire une matière mal définie... les sérums, d'exercer une influence destructive sur diverses cellules et sur certaines microbes." Diese Beschreibung der antimikrobiellen Wirkung des Komplementsystems - hier Alexine genannt - durch BORDET und GENGOU 1901 stellt eine der ersten Veröffentlichungen über das Komplementsystem dar. Das Reptilien-Komplementsystem ist Teil des paraspezifischen Immunsystems und an der Sofortabwehr beteiligt. Nach drei unterschiedlichen Aktivierungsmöglichkeiten ist ein kaskadenartiger Ablauf von Enzymreaktionen auch bei Reptilien typisch (Komplement-Kaskade), der immer zu einem amplifizierenden zentralen Reaktionsschritt führt: C3-Konvertase spaltet C3 in C3a (kleines Teilstück) und C3b (grosses Teilstück) (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Schema der gemeinsamen Zentralreaktion der Komplementkaskaden



Die Komplement-Proteine werden in der Leber und den Makrophagen synthetisiert. Die Erkennung von typischen Mikrobenstrukturen erfolgt durch unspezifische Rezeptoren mit tulpenstraussähnlicher Struktur. Drei Aktivierungswege sind bei den Reptilien verifiziert: antikörperunabhängig der Alternative-Weg (alternative pathway) und der Lektin-Weg (lectin pathway), antikörperabhängig (also phylogenetisch der jüngste) der Klassische-Weg (classic pathway). Ergebnis aller drei Reaktionswege sind Effektorproteine zur Opsonierung, Lyse, Chemotaxis und Leukozytenaktivierung (42, 73, 74, 135, 260).

"Natürliche" hämolytische Aktivität konnte bei Schildkröten, Schlangen und Eidechsen nachgewiesen werden. Die Existenz des Alternative-Pathway und MAC bei Reptilien wird durch Hämolyse unter Verwendung bekannter pathway-spezifischer Aktivatoren bei der Inkubation von Kobra-Plasma angedeutet (244, 245). Auch Schildkröten-Serum lysierte humane RBCs allein unter Anwesenheit von Mg^{++} . Eine Verstärkung der Lysis der RBC, homolog sensibilisiert mit Antikörpern, konnte bei Schildkröten nicht nachgewiesen werden (114). Ein Indiz dafür, dass zumindest bei einigen Reptilienfamilien, der Alternative-Pathway der einzige ist? Neuere Arbeiten belegen, dass das Reptilien-Komplementsystem in allen drei Pathways ausgebildet ist. MASP3 findet sich schon bei den einfachsten Vertebraten und die komplette Staffel MASP1-3 wird erstmals bei Amphibien gefunden (119). C3-Isotypen, die eine größere Bindungsbreite haben und damit Schwächen des spezifischen Immunsystems auf der paraspezifischen Seite kompensieren könnten, wie dies bei Fischen postuliert wird, konnten funktionell bei Reptilien noch nicht nachgewiesen werden. Bei *Naja haje* wurden allerdings drei C3-Gene entdeckt. Ein Gen kodiert ein funktionelles C3. Zwei weitere Gene kodieren den CVF (Cobra Venom Factor), eine sehr stabile C3-Konvertase (231). Crotalidengift-Komplement war bei DIAS DA SILVA bei 37° C am wirksamsten – nicht verwunderlich, soll es doch warmblütige Beutesäuger töten. Das Serum-Komplementsystem funktioniert bei Amphibien und Fischen auch bei niedrigen Temperaturen (114). Solche temperaturbezogenen Untersuchungen bei Reptilien stehen aus. Dies hätte für die ektothermen Reptilien insofern Bedeutung als unterschiedlich-temperatursensitive Isotypen die antimikrobielle Wirksamkeit der

Kaskade verbessern würden. So könnten Schwächen des spezifischen Immunsystems bei niedrigen Temperaturen kompensiert werden. Ein komplementabhängiges, bakterizides Anti-Ra-Effektorsystem (RaRF= Ra-reactive factor = MBL) gegen Ra-Salmonellen und Ra-Enterobacteriaceae findet sich schon bei den Reptilien und ist bis zu den Säugetieren seit 300 Millionen Jahren konserviert. Die Eigenschaften Bindungsspezifität, Abhängigkeit von zweiwertigen Kationen, Hitze- und Reduktionsempfindlichkeit waren dem Maus-RaRF ähnlich (107).

KUO et al. konnten im Jahr 2000 die bakterizide Aktivität des Alternative-Pathway mit Säuger- und Reptilienserum gegen *Borrelia burgdorferi* in vitro untersuchen. Komplement-vermittelte Abtötung der Spirochaeten wurde mit Eidechsen-Serum von *Sceloporus occidentalis* und *Elgaria multicarinata* nachgewiesen, nicht aber mit Serum der Deer-Maus, *Peromyscus maniculatus*. Blockierten die Untersucher die Komplement-Aktivität vollständig, versagte auch der bakterizide Mechanismus. Nach gezielter Blockade des Classic Pathway wurden immer noch 85% der Bakterien innerhalb einer Stunde abgetötet. Ein klarer Hinweis für die Bedeutung des Alternative Pathway, als Teil der paraspezifischen Immunabwehr bei diesen zwei Eidechsenarten (119). Auf der Oberfläche von *Entamoeba invadens*, einem bedeutenden Reptilienparasiten, wird im Gegenzug ein Gallectin (Galactose and N- acetyl-Galactosamine-inhibitable-adherence-Lectin) exprimiert, welches gegen Wirt-Komplement Resistenz verleiht (49).

2.2.3.5 Zytokine

Unter dem Oberbegriff Zytokine werden Lymphokine, Monokine, Interleukine, Chemokine und Interferone zusammengefasst. Sie sind als molekulare Botenstoffe des paraspezifischen Immunsystems Regulationsproteine, denen korrespondierende Rezeptoren-Familien gegenüber stehen. Die Rezeptor-Zytokin-Reaktionen steuern den Endzündungsablauf, das Immunsystem und die Hämatopoese. Sie wirken in der Regel kurz, über geringe Distanzen und in kleinsten Mengen. Zytokine sind pleiotrop und redundant, oft synergistisch, manchmal auch antagonistisch, was es nicht gerade einfach macht, ihre spezielle Wirkung im interzellulären Regulationsnetzwerk der Reptilien zu bewerten (42).

Infizierte Zellen und Interferon

Virusinfizierte Zellen mit ihrem Effektorsystem, der interferon-induzierten Apoptose, sind ein Bestandteil der paraspezifischen Abwehr. Das interferonbedingte Ringzonenphänomen wurde 1956 von MAYR beschrieben (147, 155), der Name "Interferon" ein Jahr später von ISAACS und LINDENMANN geprägt (99). Klasse-1-Interferone ($IFN\alpha$ und $IFN\beta$) werden von virusinfizierten Leukozyten ($IFN\alpha$) und anderen virusinfizierten Zellen z.B. Fibroblasten ($IFN\beta$) synthetisiert und inhibieren die Virusreplikation in gefährdeten Nachbarzellen, die entsprechende Interferon-Rezeptoren tragen. Im Gegensatz hierzu werden Klasse-2 Interferone (mit eher regulatorischer Wirkung) vor allem von Virus-aktivierten T-Lymphozyten produziert (z.B. $IFN\gamma$), verstärken die Expressierung von MHC I und MHC II Rezeptoren und stimulieren Makrophagen. Weitere Interferone und neue immunregulatorische Aspekte sind seitdem entdeckt worden (

253). Erst seit 1994 die Säuger-Interferone weitgehend charakterisiert waren, werden in zunehmendem Masse auch Nichtsäuger- und Reptilien-Interferone untersucht (219).

Eine interferonartige Aktivität wurde in primärer Schildkröten-Nierenzellkultur von *Testudo graeca* nach Virusinfektion beobachtet. Der Säure- und Hitze-stabile Faktor hatte ca 33 kDa Masse und schützte normale Schildkröten-Zellen nach Virus-Challenge. Durch Stimulierung von Schildkröten-Peritoneal-Leukozyten mit Newcastle-Disease Virus wurden höhermolekulare Mediatoren sezerniert (45). Antivirale Faktoren wurden ferner in einer anderen Schildkröten-Zellkultur unter Verwendung von Saint-Louis-Enzephalitis Virus induziert (75). Das Reptilien-Interferon war physikalisch und chemisch dem Säuger- bzw. Vogel-Interferon ähnlich. IFN γ konnte von SHRESTHA bei *Chelonia mydas* nachgewiesen und charakterisiert werden (146). Bis heute wurden keine Reptilien-IFN-cDNAs geklont (223). Die Säuger-(2'-5')-Oligoadenylat-Synthetasen (2'-5'OASs) sind für die interferoninduzierte antivirale Immunantwort bei Säugern essentiell. 2'-5'OAS ist in drei Reptilienspezies, *Agama caudospinosa*, *Gekko gekko*, and *Mabuya brevicollis* nachgewiesen und deutet die Möglichkeit an, dass Reptilien diesen interferonabhängigen antiviralen Mechanismus nutzen (118).

Weitere Zytokine

Während es einige Arbeiten über Reptilien-Interferone mit Zielrichtung Immunsystem gibt, ist die Beschreibung weiterer Reptilien-Zytokine in diesem Kontext selten oder beschränkt sich allein auf den Reproduktionsbereich. AHNE fand im Serum von Paramyxoviren-infizierten *Boa constrictor* IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-6 und TNF- α (3). Einen gewissen Hinweis für die Unterschiedlichkeit von Reptilien-Zytokinen versus Human-Zytokinen liefert ein Aufsatz zur Optimierung von Schildkröten-Lymphozyten Kulturen, bei der es nicht gelang, mit humanem IL-2 die Mitoserate der Lymphozyten zu steigern (240). Andererseits verhielten sich mit humanem IL-1- β behandelte *Sceloporus occidentalis* wie malariakranke Tiere. Die

Autoren schlossen daraus, eine von Säugetieren bekannte IL-1- β -bedingte Verhaltensänderung ausgelöst zu haben, genausogut könnte allerdings das humane Protein IL-1- β wie ein körperfremdes Antigen gewirkt haben (47). EL RIDI et al. schlossen aus einer Con A-vermittelten Mitogenese von Thymus- und Milzzellen bei *Spalerosophis diadema* und charakteristischer Gel-Elektrophorese-Peaks, auf ein IL-2-Analogon der Reptilien. Sommer- und Winterzellkulturen waren inaktiv, konnten aber mit Kulturüberständen von Frühjahr- und Herbstzellkulturen aktiviert werden. Das 15-kDa-Lymphokin wurde IL-2-ähnlich eingestuft. Möglicherweise sind Reptilien-Lymphozyten zu bestimmten Jahreszeit unfähig IL-2 zu bilden und tragen zur saisonalen Immunsuppression bei Reptilien bei (58). Die künstliche Zufuhr von Sexualsteroiden reduzierte die Freisetzung IL-1-artiger Moleküle und die zytotoxische Aktivität von Milz-Makrophagen bei *Hemidactylus flaviviridis*. Unbehandelte weibliche und kastrierte Tiere zeigten höhere Aktivitäten als männliche Tiere (166). Nicht nur Sexualsteroid sondern auch die Temperatur modulierte die IL-1 Expression (165). Für den ovoviviparen Skink, *Chalcides chalcides* konnte die Plazenta-Expression von IL-1- α , IL-1- β und TGF- β in der Peri-Implantationsperiode nachgewiesen und untersucht werden (191, 203).

2.2.4 Spezifisches Immunsystem

Wichtige zelluläre Komponenten des spezifischen Immunsystems der Reptilien sind die Lymphozyten und ihre auf Antikörperproduktion spezialisierten Nachfolger: die Plasmazellen. Hauptakteure des humoralen Arms sind die Immunglobuline (Igs). Das spezifische, adaptive Immunsystem bindet Antigene mit spezifischen B-Zell-Rezeptoren (BCR = B cell receptor) bzw. ihren sezernierten Antikörpern, den Immunglobulinen und T-Zell-Rezeptoren (zellständige T-Zell-Antikörper; TCR = T cell receptor), deren Diversität und Spezifität durch V(D)J-Rearrangement und klonale Selektion entsteht und Memory hinterlässt (42, 79, 82). So sind die Proteinprotagonisten des spezifischen Immunsystems der Reptilien TCR, BCR, Ig und MHC-Moleküle und für Ihre Diversität RAG-Enzyme (recombinase activating gene, RAG) und das Enzym AID (activation-induced cytidine deaminase) (67). Immunglobuline binden freie, intakte Antigene, während TCR nur vorbereitete Antigenfragmente in Assoziation mit MHC-Molekülen binden kann. Die T-Lymphozytenlinie wird zusammen mit antigenpräsentierenden Zellen zum Träger der zellulären Abwehr für intrazelluläre Pathogene, während die B-Lymphozytenlinie mit den Immunglobulinen die humorale Abwehr für extrazelluläre Antigene bestreitet. T-Helferzellen (eine Subpopulation der T-Lymphozyten) modulieren beide Abwehrmuster. Die TH1-TH2-Balance charakterisiert eine mehr zelluläre bzw. mehr humorale Immunreaktion (15, 67, 79, 82).

2.2.4.1 Lymphozyten

Da sich Reptilien-Thrombozyten in der Zählkammer schwer, insbesondere von den kleinen Lymphozyten, unterscheiden lassen und ausserdem keine Agglutination zeigen, wurden sie von einigen Autoren in die Leukozytenzählung integriert. Daher ergeben sich bei quantitativen Angaben sehr große Unterschiede in der Literatur (112, 113).

Die Lymphozyten von *Agrionemys horsfieldii* haben einen Durchmesser von ca. 6 µm, besitzen einen kompakten, dunklen Kern und einen schmalen, blau bis violetten Plasmasaum. Ihr Anteil an den Leukozyten betrug z.B. bei *Agrionemys horsfieldii* 47% (111). KÖLLE gibt 2004 einen Referenzbereich für Landschildkröten von 18 bis 50% an. In der gesamten Literatur schwanken die Angaben bei unterschiedlichen Reptilienspezies zwischen 2 und 83% (112).

Die Lymphozyten der Reptilien zeigen T- und B-Heterogenität: Die Blutlymphozyten von *Alligator mississippiensis* konnten je nach Adhärenz an eine Glaswattensäule in zwei Fraktionen aufgeteilt werden. PHA- und Con A-positiv, aber LPS-negativ, reagierten die nicht-adhärenenten Zellen. Die adhärenente Gruppe differenzierte nach LPS-Stimulation zu antikörperbildenden B-Lymphozyten. Nach Beschichtung mit Antiserum verminderte sich die LPS-Reaktion, im Gegensatz zur T-mitogenen PHA-Reaktion (39). ULSH et al. konnten für Reptilien-Lymphozyten optimierte Kulturanleitungen erarbeiten (240).

Milzzellen von *Psammophis sibilans* proliferierten nach Stimulation mit Con A vor allem im Frühjahr und Herbst. Der Thymus war in der gleichen Zeit gut mit Thymozyten besiedelt. Das Nicht-Vorhandensein von Makrophagen wirkte sich nicht auf diese Stimulationsfähigkeit aus. Entweder ist diese Reaktion makrophagenunabhängig oder von sehr wenigen "übersehenen" Makrophagen abhängig. Desgleichen konnten auch bei *Spalerosophis diadema* und *Chalcides ocellatus* Lymphozyten mit Con A stimuliert werden (54, 58, 65).

Die mitogene Stimulierbarkeit bei *Chelonia mydas* war insgesamt niedrig, tierindividuell sehr unterschiedlich und saisonal verschieden. Das ganz Jahr war eine Stimulierbarkeit mit PHA und Con A zu beobachten, mit Pokeweed-Mitogen und LPS vor allem im Frühjahr (157). Ebenfalls bei mit EWL-immunisierten (egg white lysozyme) *Chelonia mydas*, und erstmals konnte ADCC und humorale Immunantwort nachgewiesen werden. Vollblut- und Peripher-Blut-Mononukleärzellen, PBMCs (peripheral blood mononuclear cells) proliferierten mit PHA und Con A oder gelöstem EWL-Antigen. Die humorale Reaktion wurde mit ELISA (indirect enzyme linked immunosorbent assay) bestimmt. Die messbare

humorale Immunantwort nach einmaliger Injektion setzte nach 6 Wochen ein, hielt mindestens 14 Wochen an und zeigte nach Zweitinjektion anamnestischen Charakter. Die zellvermittelte Immunität konnte bei allen Impfungen im PBMC-Test, weniger im Vollblut festgestellt werden. Unabhängig vom verwendeten Adjuvans (FAk, GERBU® oder ISA-70®) reagierten die PBMC-Testgruppe immer besser als die Vollblut-Gruppe. Insgesamt waren die Zellproliferationstests weniger verlässlich als der ELISA (251).

Die Ontogenese der Thymozyten konnte bei dem viviparen Skink *Chalcides ocellatus* von EL DEEB und SAAD erarbeitet werden: Demnach wurde in Stadium 36-37 eine Con A Reaktion bei embryonalen Thymozyten beobachtet, die in den sukzessiven Stadien kontinuierlich zunahm, um dann nach der Geburt abzunehmen. Die Thymozyten im MLR waren in allen Stadien responsiv. Die Art der T-Zell Reifung ähnelt der der Amphibien und Säuger (54).

Ebenfalls bei *Chalcides ocellatus* wurde die Entwicklung von Reptilien-Lymphozyten mit T- und B- Membran-Determinanten bei Embryonen dargestellt. Das Antiserum gegen Adult-Thymozyten oder Embryonal-Thymozyten und gegen Serum-Ig wurde in Kaninchen gezüchtet. In Adulten konnten Membranantigensysteme bei Thymozyten und thymusabgeleiteten Milzzellen, wie auch bei den vermutlichen B-Lymphozyten, gefunden werden. Immunofluoreszenz-Tests während der T- und B- Zelllinien-Entwicklung zeigten, dass der T-Lymphozytenanteil von Stadium 37 bis 41 von 35% auf 96% anstieg und frühzeitig in die embryonale Milz wanderte. Den embryonalen Thymozyten fehlten die Oberflächen-Immunglobuline vollständig, während 40 - 50% der Milzzellen Membrandeterminanten trugen. Die Daten zeigten, dass eine Unterpopulation der Milzzellen die spezifischen Marker beider Lymphozytenlinien tragen (53). Nach Thymektomie zeigte *Chalcides ocellatus* verzögerte Transplantatabstossung, während T-Zell-unabhängige Immunreaktionen unbeeinträchtigt blieben. Thymektomierte *Calotes versicolor* verloren die periarteriolen Milz-Lymphozyten. Daraus schließen die Autoren auf T-Helfer-Zell-abhängige Milzregionen (194, 254). Die weiße Pulpa ist bei Reptilien erstmals in PALS und PELS (periarteriolen lymphatische Scheide; periellipsoidale

lymphatische Scheide) differenziert, wie ZAPATA bei *Mauremys caspica* und TISCHENDORF bei Krokodilen nachweisen konnten (236, 255). Diese morphologische Differenzierung ist bisher für Schlangen und Echsen nicht verifiziert worden (116, 254). Verschiedene Untersuchungen weisen daraufhin, dass die Lymphozyten der PALS thymusabhängig sind, während in der PELS B-Lymphozyten vorherrschen.

Es gibt einige Untersuchungen mit heterologen Antikörpern zur Erforschung der Oberflächenstrukturen von Reptilien-Lymphozyten. Bei *Agrionemys horsfieldii* wurde festgestellt, dass 15,4% der Blutlymphozyten und 39,2% der Milzlymphozyten IgM auf der Zelloberfläche exprimieren und 6,6% respektive 12,2% IgY positiv sind. Die Thymozyten trugen kein slg. Die kombinierte Anwendung beider Antiseren ergab keine höheren Werte als die Anwendung von Anti-IgM-Serum allein. Daraus schlossen die Autoren, dass ein Teil der Lymphozyten beide Ig-Klassen gleichzeitig exprimiert (9).

Weitere Erkenntnisse über Ontogenese und Heterogenität wurden bei *Calotes versicolor* gewonnen: Bei diesen Agamen tragen die slg-positiven Zellen in Milz, Blut und Knochenmark fast ausschliesslich IgM, selten IgY; im Thymus sind fast keine slg-positiven Zellen zu finden. Thymektomie bei Adulten führte zur Proliferierung der slg-positiven Zellpopulation, während hohe Dosen Cyclophosphamid diese reduzierte. Die Autoren vermuten, mit diesen slg-positiven Zellen B-Lymphozyten beobachtet zu haben (174). In bestimmten ontogenetischen Stadien zeigten die Untersuchungen eine Anreicherung von IgM-positiven Zellen in der embryonalen Leber. Die Leber kommt somit als Differentiationsorgan der B-Zelllinie dieser Echsenembryos in Frage. Die IgM- und IgY-Masse war den entsprechenden Isotypen von Vogel- bzw. Amphibien-IgM/IgY ähnlich. IgM dissoziierte in schwere und leichte Ketten von 70 und 23 kDa, die IgY in 59 kDa und 26 kDa Teilketten (173).

Die Milzzellen bei *Calotes versicolor* können auch über die unterschiedliche Adhärenz an einer Nylonwattensäule getrennt werden. Die adhärente Population enthält vor allem B-Lymphozyten, während die nichtadhärente Gruppe von einem

Anti-Thymozyten-Serum erkannt wird. Eine Thymektomie verringerte die nichtadhärente Population; die adhärente Population nahm stark zu (137, 138).

Bei den GALT-losen *Agama stellio* exprimieren 7% der Thymozyten slg. Dieser unerwartet hohe Prozentsatz lässt vermuten, dass der Thymus auch B-Zellen beherbergt und Funktionen eines sekundären Lymphorgans übernimmt. (175, 176). Die Autoren beobachteten eine Dichotomie in T- und B-Lymphozyten auf der Basis von Anti-Agamen-Thymozyten Antigen.

Reptilien zeigen B- und T-Zell-Immunantwort. Ob die Milz letztlich daran allein beteiligt ist bleibt unklar, zumindest ist das speziesabhängig. Die AK-Kinetik in der Milz ist bei Eidechsen und Schlangen untersucht worden und besitzt hohe Variabilität je nach Antigen-Dosis, Applikation, Saison, Spezies, Assay und Temperatur. Da Splenektomie zu uneinheitlichen Ergebnissen bei humoralen als auch zellvermittelten Testreaktionen führte, teilen sich die Milz und andere Organe, möglicherweise GALT, die Aufgaben redundant (253, 254).

Fungiert die Bursa in der Ontogenese bei Vögeln als Ort der B-Zell Maturierung, so bleibt dieser Punkt bei den Reptilien noch im Dunkeln (37, 253):

GALT (Teil des MALT) wurde für die meisten Reptiliengruppen nachgewiesen (55), und Reptilien sind die erste Klasse ektothermer Vertebraten mit guter Ausprägung dieser lymphatischen Ansammlungen im Darmgewebe (253, 254). Aufbau und Lage einer protrudierenden, lymphoepithelialen Aggregation im Colon des Walzenskinks, *Chalcides ocellatus* erinnert an die Bursa. Bei Schlüpflingen von *Chelydra serpentina* konnte im Kloakalbereich ähnliches Lymphgewebe festgestellt werden. Dieser Reptilien-Kloakal-Komplex wurde ferner bei *Mauremys caspica*, *Natrix maura* und *Chalcides ocellatus* beschrieben. Diese Gewebe sind allerdings einfacher strukturiert als bei Vögeln, und der immunologische Stellenwert ist nicht dem der Vögel gleichzusetzen (92, 224, 256). Die Aggregate im Ileum von *Mauremys caspica* und die bei allen Arten vorhandenen Ileocaecal-Klappen-Verdichtungen könnten Vorläufer der Peyer'schen Platten bzw. des Appendix sein (256). GALT konnte weder bei *Chamaeleo chamaeleon* noch *Agama stellio* nachgewiesen werden. Diese GALT-losen Spezies zeigten eine

geringere humorale, aber unbeeinträchtigte zelluläre Immunreaktion. Lokalimpfungen, oral oder kloakal, führten bei *Lacerta viridis* und *Mauremys caspica* zu lokalen Proliferationen und die AK-Produktion war bei der ersten Spezies einer subkutanen bzw. intraperitonealen Impfung überlegen. Cortison und Thymektomie supprimierten oesophagale, nicht jedoch intestinale Aggregate (254). Wenn auch der Ort der Reptilien B-Zell-Maturierung noch unklar ist, so kann mit einer gewissen Berechtigung behauptet werden, dass GALT für die humorale Immunantwort der Reptilien eine besondere Bedeutung hat (55). Keimzentren oder "Germinal Centers", wichtig für die Affinitätsreifung der Lymphozyten, konnten bei Reptilien bisher nicht gefunden werden (67). Filtern die Lymphaggregate bei den Amphibien noch Blut und Lymphe, so ist die Situation bei Reptilien fortgeschrittener. Spezialisierte Lymphgefäße, zwar ohne Lymphknoten, aber mit Nodulen, transportieren und filtern ausschließlich Lymphe, bevor diese wieder dem Blutkreislauf zugeführt wird. Bei *Gehyra variegata* wurde ein Axilarkörper beschrieben, der die Lateralvene umschließt, so dass die Venenwand in Lymphe "gebadet" wird. Dieser Retikulärfaser-Schwamm enthält reichlich Lymphozyten. Die Verhältnisse erinnern an die Situation monotremer Säugetiere (254).

2.2.4.2 TCR, BCR, IG, MHC

Diese Rezeptorengruppe gehört wegen ihres ähnlichen Bauplans zur Immunglobulin-Gen-Superfamilie. Die T - und B -Zell-Rezeptoren (T Cell Receptor = TCR und B Cell Receptor = BCR) sind die molekulare Ausprägung der Spezifität des adaptiven Immunsystems und besitzen als einzige eine hypervariable Region. Es sind Glykoproteine zur Erkennung des Antigens, die von den Lymphozyten exprimiert werden. Sie sind zellständige und / oder freigesetzte Rezeptoren für das Antigen. Der freigesetzte B-Zell-Rezeptor ist **der** Antikörper oder **das** Immunglobulin (Ig). Jeder Lymphozytenklon produziert Igs einer einzigen, bestimmten Spezifität. Die Diversität (für fast jedes denkbare Antigen wird antizipatorisch ein passendes Ig synthetisiert) wird genetisch durch zufälliges V(D)J-Rearrangement realisiert. Die Förderung des passenden Ig-Repertoires und der Schutz des eigenen Proteoms wird durch klonale Selektion und die Kopplung der Effektorwirkung von TCR und Major-Histocompatibility-Complex (MHC) Proteinen der Zelloberflächen sichergestellt (42).

Reptilien-Immunglobuline

Zwei prinzipielle Isotypen der Immunglobuline sind für Reptilien nachgewiesen: ein "High-Molecular-Weight" HMW-Ig und ein "Low-Molecular-Weight" LMW-Ig (9, 34, 57, 87, 91, 173). Vor LESLIE und CLEM wurden diese zwei Fraktionen in Anlehnung an die Säuger-Homologe und ihrer funktionalen Analogie IgM bzw. IgG genannt. Dieses Autorenpaar prägte dann für das wegen der "verlängerten" H-Kette, etwas schwerere LMW-Ig der Reptilien (Säuger-IgG: ca. 150 kDa, 7S) den Begriff IgY (128). Der Typ des Reptilien-IgY hat eine weite Verbreitung bei den Nicht-Säugetieren. IgY ist das typische LMW-Ig bei Amphibien, Reptilien und Vögeln. Radioimmunchemische Vergleichsuntersuchungen der LMW-Igs bei niederen und höheren Vertebraten von AMBROSIUS und HÄDGE ließen diese zum Schluss kommen, IgY sei Vorläufer der Säuger-IgA (88). Molekularbiologische Techniken und funktionelle Vergleiche haben neuerdings klar ergeben, dass IgY Vorfahre des

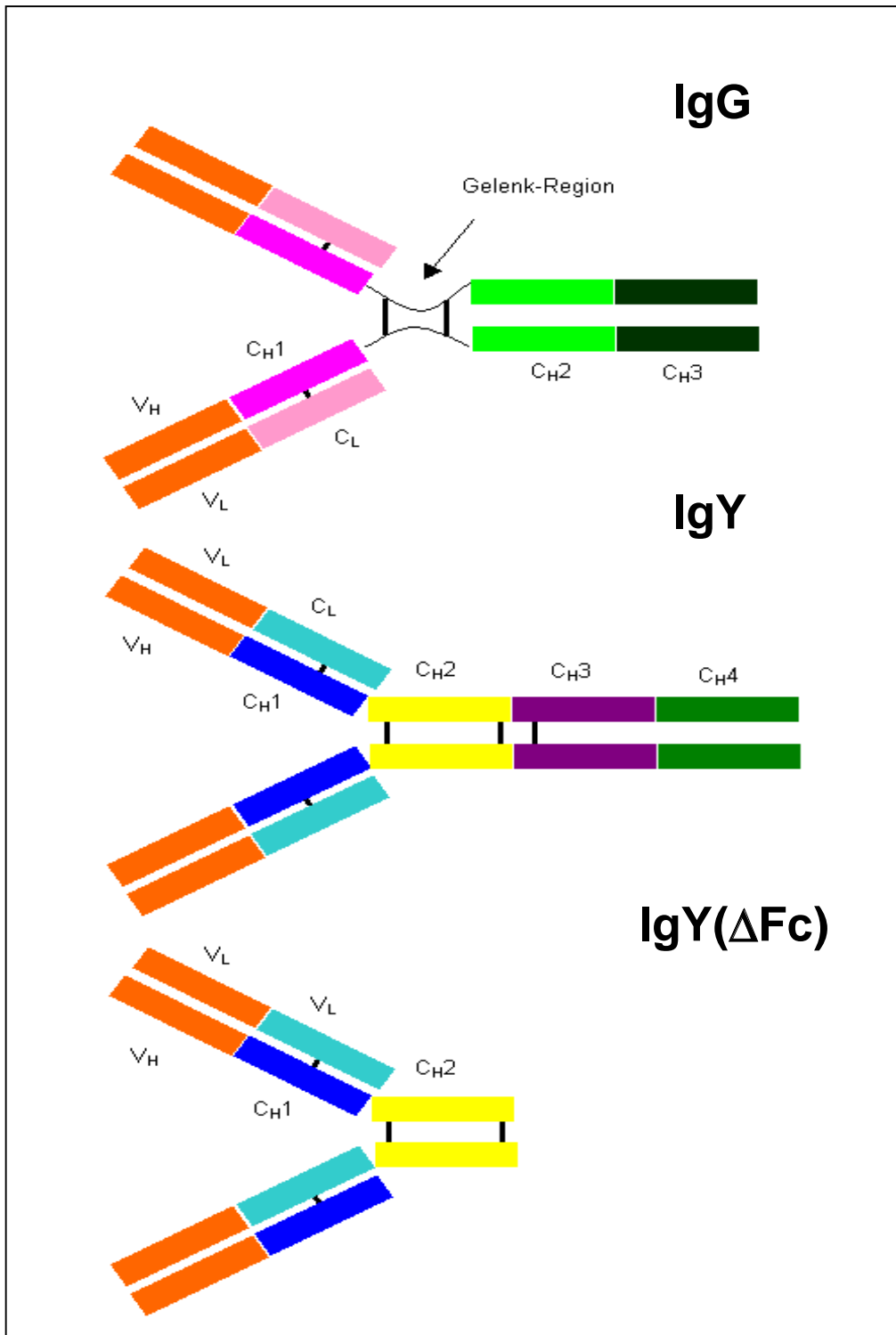
Säuger-IgG und IgE ist. IgY hat zwei H-Ketten und zwei L-Ketten mit ca. 180 kDa Molekulargewicht bzw. 7S Sedimentationskoeffizient. Die H-Ketten bestehen typischerweise aus einer variablen (V) und vier konstanten (C) Domänen. Bei einigen Reptilien lässt sich zusätzlich eine verkürzte Isoform des IgY mit ca. 120 kDa bzw. 5,7S beschreiben und wird IgY(Δ Fc) bezeichnet. Diesen IgY(Δ Fc) fehlen die vier terminalen H-Ketten-C-Domänen. IgY und IgY(Δ Fc) kommen bei *Pseudemys scripta*, *Agrionemys horsfieldii* und *Ophiosaurus apodus* nebeneinander vor, während bei *Chelydra serpentina*, *Calotes versicolor* und *Alligator mississippiensis* nur IgY nachgewiesen wurden. IgY(Δ Fc) hat vorteilhafterweise eine geringere anaphylaktische Reaktivität als IgY, vermag aber keine Fc-Bindung einzugehen, so dass die Fähigkeit zur Opsonierung und Komplement-Aktivierung stark eingeschränkt ist. Unbeeinträchtigt bleibt die Neutralisationskapazität gegenüber zirkulierenden Viren. IgG der Säuger mit seiner flexiblen Gelenkregion zwischen Fab und Fc gegenüber Reptilien-IgY, mit seiner starren Verbindungsregion, erscheint funktionell geschmeidiger und folgerichtig immunologisch wirksamer (247). Das Antikörper-Repertoire der Reptilien zeigt darüberhinaus eine eingeschränkte Affinitätsreifung und geringere Diversität als bei Säugetieren (45). Den prinzipiellen Strukturunterschied der LMW-Immunglobuline der Reptilien im Vergleich zum Säuger-IgG zeigt die Abbildung 2, Seite 40 (247).

Der zweite Ig-Isotyp, das HMW-Ig IgM, ist das verbreitetste Immunglobulin der Vertebraten und wurde bei allen Reptilien-Ordnungen nachgewiesen. Das pentamere Molekül hat bei *Sphenodon punctatum*, *Trachemys scripta*, *Chelydra serpentina*, *Testudo hermanni*, *Psammophis sibilans*, *Calotes versicolor* und *Alligator mississippiensis* eine molekulare Masse von 850-900 kDa und einen Sedimentationskoeffizienten von 17-19S (8, 32, 57, 128, 140, 173).

Die J-Kette ist ein charakteristisches Protein der polymerisierten Ig-Monomere (der Di- oder Pentamere) und spielt eine entscheidende Rolle im Aufbau Schleimhaut-assoziiertes, sekretorischer Antikörper. IWATA et al. konnten bei *Trachemys scripta* sowohl die entsprechend cDNA klonen als auch das Protein

beschreiben. Die Schildkröten-J-Kette ist der von Vögeln ähnlicher als der von Fröschen. J-Ketten-mRNA wurde im Gewebe von Lunge, Magen, Milz und Darm nachgewiesen. Ob sowohl pentameres IgM wie auch dimeres IgY als sekretorische Antikörper fungieren, bleibt noch unklar (100).

"Natürliche" IgM-Antikörper (Immunglobuline mit beschränkter Affinität, die ohne initialen Antigenkontakt entstehen) passend zu ubiquitärer Mikrogen-LPS wurden bei Alligatoren beobachtet. Ohne irgendeine vorausgegangene Immunisierung konnte ein IgM-Titer gegen Chicken-Red-Blood-Cells nachgewiesen werden (133).

Abbildung 2: Vergleich von Säuger-IgG und Reptilien-IgY bzw. Reptilien-IgY(Δ Fc)

Reptilien-MHC

Der Major-Histocompatibility-Complex (MHC) ist ein Genabschnitt zur Kodierung alleler, individualcharakteristischer Proteine, die auf Zelloberflächen exprimiert werden. Reptilien sind zu deutlichen Allo-Immunantworten fähig, die auf MHC-artige Proteine schließen lassen. Reptilien-MHC-Proteine spielen eine Rolle bei der Sexualpartnerwahl (183), bei der T-Zell-vermittelten Immunantwort (MHC-Restriktion) und bei Transplantatabstoßungsreaktionen, sind polymorph und den Säuger-MHC-Molekülen sehr ähnlich (59, 66, 210). Bei *Psammophis sibilans*, *Trachemys scripta* und *Caiman crocodilus* konnten MHC-II Proteine durch Xeno-Antisera immunopräzipitiert werden. MHC-I α -Ketten existieren bei Reptilien in zwei unterschiedlichen Ausprägungen (106). MHC-I und MHC-II-Heterogenität konnte bei *Alligator mississippiensis* nachgewiesen werden (48, 84). Ist der Säuger-MHC auf einem einzigen Gen-Cluster zu finden, so ist bei *Liasis fuscus* aufgrund RFLP-Analyse (restriction fragment length polymorphism) zu schließen, dass deutlich mehr als zwei Cluster die MHC-Proteine kodieren (250). Jüngst wurde der MHC-II-assoziierte APC-Rezeptor, CD74 bei *Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata* und *Gopherus agassizii* identifiziert und charakterisiert. Der Vergleich von Homolog-Regionen der vier Spezies zeigte grosse Einheitlichkeit. Derzeit wird die Verteilung des Rezeptors im lymphatischen Gewebe kranker und gesunder Tiere überprüft, um eventuell in Zukunft einen diagnostischen Marker für entzündliche Krankheiten zu finden (185).

Zellvermittelte Immunreaktionen bei Reptilien

Mit APCs, Lymphozyten, TCR und MHC wurden die wichtigsten Beteiligten der zellulären Abwehr bei Reptilien vorgestellt. Auf die unterschiedliche Dynamik der zellulären Reptilien-Abwehr, abhängig von ökologischen Umgebungsparametern, soll weiter unten eingegangen werden (siehe 2.3, Seite 45). Hier die wichtigsten zellvermittelten immunologischen Phänomene:

Transplantatabstoßungsreaktion (Host versus Graft Reaction, HvGR):

Auch bei Reptilien werden Allo- und Xenotransplantate nicht akzeptiert, sondern abgestoßen. Bei *Chelydra serpentina* (24, 25), *Caiman crocodilus* (26), *Psammophis sibilans* (63), *Chalcides ocellatus* (207, 210) und *Agama stellio* (186) wurden Transplantate je nach Temperatur akut, subakut oder chronisch abgestoßen. Die im Vergleich zu Säugetieren teilweise verzögerte HvGR ist nicht durch das Fehlen eines MHC verursacht (35), sondern wohl eher der ektothermalen Dynamik des Reptilien-Immunsystems zuzuschreiben (37, 207).

Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft versus Host Reaction, GvHR):

Allogene Splenozyten führten bei *Chalcides ocellatus* als Empfängertier meistens zum Tod, während allogene Nephrozyten keine Beeinträchtigungen hervorriefen. Im Versuchsmodell mit *Chelydra serpentina* fiel die GvHR umso heftiger aus, je größer die geografische Distanz zwischen Spender- und Empfängertieren war. Bei 30° C verlief die Reaktion akut bis chronisch, bei 10° C wurde sie vollständig unterdrückt (27, 207).

Gemischte Lymphozytenreaktion (Mixed Lymphocyte Reaction, MLR):

Die MLR-Untersuchungen bei Reptilien lieferten, unabhängig von der jahreszeitlichen Dynamik, unterschiedliche Ergebnisse. Bei *Psammophis sibilans* lagen kräftige Reaktionen bei 88% (two-way-Ansatz) bzw. 78% (one-way-Ansatz) der Tiere vor. Positive Reaktionen waren unabhängig von adhärenz Zellen, während Nicht-Reagentenpaare eine begrenzte Diversität der blastogenen Faktoren andeuteten (64). Dagegen konnten bei *Spalerothis diadema* adhärenz Zell-freie Splenozyten keine T-Zellen zur MLR stimulieren (51). Kräftige MLR wurde bei *Chalcides ocellatus* nachgewiesen, wohingegen mit *Chelonia mydas*-Ansätzen keine MLR gelang, aber erstaunlicherweise die Lymphozyten auf PHA blastogen reagierten (157, 207). Die GALT-losen *Agama stellio* zeigten in den Versuchskulturen erwartungsgemäss eine schwache MLR (186).

Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp (Delayed type of hypersensitivity, DTH):

Tarentola annularis reagierten nach Stimulation mit Bacillus Calmette Guerin (BCG, ein boviner Tuberkulosestamm) und intradermaler Tuberkulininjektion nach 21 bis 34 Tagen mit einer kutanen Hypersensitivität. Die lokalen Erscheinungen traten allerdings nicht, wie bei Säugetieren, nach ein paar Stunden, sondern erst nach 5 bis 6 Tagen auf und verschwanden dann ebenso langsam (14). Nach UV-B Belastungsversuchen, vorher mit Krabben-Hämocyanin stimulierter *Anolis carolinensis*, konnte keine DTH-Suppression festgestellt werden (38).

Makrophagenmigrationshemmung:

Diese zelluläre Reaktion wurde bei *Calotes versicolor* verifiziert. Heterologes Anti-Thymozytenserum verhinderte die Migrationshemmung und legte den Schluss nah, dass T-Lymphozyten an der Reaktion beteiligt waren (137).

Zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC):

Erste Hinweise für eine Reptilien-ADCC stammen aus dem Jahr 1977, als in einer Arbeit mit *Lacerta viridis* ein Nachweis mittels des üblichen ⁵¹Cr-Freisetzungstests geführt wurde (103). OSMAN et al. stimulierten *Agama stellio* durch Hauttransplantate mit antigenen Zellen und provozierten nachfolgend starke zytotoxische Splenozyten-Reaktionen gegen allogene Lymphoblasten (186). *Mauremys-caspica*-Splenozyten zerstörten Tumor-Zielzellen, wie üblich saisonal unterschiedlich, sowohl ADCC- als auch NK-vermittelt (170). Thymozyten der gleichen Schildkrötenart vermochten Tumorzielzellen sowohl durch ADCC als auch durch NK-Zytotoxizität zu zerstören (170). Eine untersuchte Gruppe *Chelonia mydas* reagierte einheitlich ADCC-vermittelt, eine "natürliche", spontane Zytotoxizität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (157).

Diversitäts- und Spezifitätsmechanismen:

RAG-abhängiges VDJ-Rearrangement und AID-abhängige somatische Hypermutation, Genkonversion und Klassen-Switch sowie klonale Selektion und Affinitätsreifung begründen bei den Säugern Diversität und Spezifität der B- und T-Zell-Rezeptoren (67, 79, 82, 132, 181). RAG1 und RAG2 (recombination activating gene; DNA-Code für die Start-Proteine des VDJ-Rearrangements) wurden bei *Python reticulatus* und "Schildkröte" (hier lassen uns die Autoren über die Art im unklaren) vollständig sequenziert und ihre Verwandtschaft zu anderen Vertebraten herausgearbeitet (243). Die VDJ-Gene liegen wie bei den Vögeln in Transposon-Stellung und nicht in Cluster-Formation wie bei den Fischen vor (67). Bei *Pseudemys scripta* wurden an einem V_H-Lokus 22 Sequenzvarianten festgestellt. Daraus musste geschlossen werden, dass entweder viele verschiedene J-Segmente (nicht zu verwechseln mit der J-Kette, der sezernierten Antikörper) vorkommen oder somatische Hypermutation stattfindet. Die Autoren vermuteten eher letzteres, da auf dem antigenbindenden Bereich CDR3 (complementarity determining region, CDR) und auf der stabilisierenden Region FWR3 (framework region, FWR) Punktmutationen gefunden wurden (239). Reptilien wie Vögel reagieren zunächst mit IgM, um dann später nach einem Klassenwechsel (class switch) mit IgY gleicher Spezifität zu reagieren. Das Fehlen von echten Lymphknoten und "Germinal Centers" lassen es unwahrscheinlich erscheinen, dass bei Reptilien vergleichbar hochaffine Antikörper wie bei Säugern gebildet werden. Während die Maus-Mensch-Gruppe, die "PR-Gruppe" (primate rodent group) ihr Repertoire vor allem über VDJ-Rearrangement erzielt, gibt es viele Säuger und die Vögel, die sogenannte "GALT-Gruppe", die stärker AID-abhängige Verfahren zur Diversifikation nutzen. Bei Reptilien ist diese Situation gänzlich unklar. Unbekannt ist auch, ob intestinale Superantigene für die B-Zell Reifung notwendig sind (67).

2.3 Besondere Immunodynamik bei Reptilien

Die drei grossen Steuerungssysteme Nerven-, Endokrin- und Immunsystem, sind auch bei den Reptilien vernetzt und voneinander abhängig, deshalb spricht man auch von einem immuno-neuro-endokrinen Netzwerk (154). Ein kognitives System verarbeitet Eingabedaten in Ausgabedaten. In diesem Sinn sind alle drei Systeme kognitive Systeme, also "gehirnartig", nehmen Aussen- und Innenreize auf und regulieren in Richtung einer Homöostase (29). Ist diese Vernetzung für sich nichts Neues, so unterliegt das Reptilien-Abwehrsystem durch die **Ektothermie** dieser Tierklasse einer besonderen Dynamik (197). Bei den endothermen Vertebratenklassen lassen sich zwar auch Einflüsse des neuroendokrinen Systems und neuroendokriner Rhythmen auf das Immunsystem beobachten, ihre Körpertemperatur jedoch können sie endogen durch "Heizen" und "Kühlen" nahezu konstant halten. Ektotherme Reptilien sind also unmittelbar den täglichen und jahreszeitlichen Temperaturschwankungen zusätzlich ausgeliefert und können sich diesen Situationen nur begrenzt entziehen. Sie steuern zwar der exogenen Temperaturfluktuation soweit wie möglich behaviorial entgegen und limitieren auf diese Weise ihre Körper-Temperaturschwankung auf ± 5 °C innerhalb ihres bevorzugten Temperaturbereichs. In temperaturextremen Situationen, z.B. in der Nacht oder im Winter, stösst diese behavioriale Regulation an ihre Grenzen. Diese Verhältnisse zwingen sie in grossen Teilen ihres Verbreitungsgebietes zu täglicher bis monatelanger äußerer und innerer Stase mit impliziten Auswirkungen nicht zuletzt auf das Immunsystem. Liegt also der Vorteil des "Solarbetriebs" in einer ca. 90%-igen Energieeinsparung, in effizientester Biomasse-Umsetzung für Wachstum und Reproduktion und in extremsten Körpergestalten, so liegt ein möglicher Nachteil in der phasenweisen "Lähmung" des Homöostase-Netzwerks und insbesondere des spezifischen Immunsystems (18, 19, 37, 60, 81, 86, 195). Darüberhinaus deutet eine interessante schwedische Arbeit an, dass eine paraspezifisch-lastige Abwehr energieaufwändiger ist als eine verzahnte Kooperation paraspezifischer und spezifischer Elemente. So scheint die

Evolution bei den ektothermen Reptilien wegen der angesprochenen direkten Solarnutzung und der damit verbundenen Ressourceneinsparung ein paraspezifisch-lastiges Immunsystem gerade noch zu tolerieren. Oder anders ausgedrückt: Endothermie ist nur mit zunehmender Verlagerung der Abwehr auf das modernere, spezifische Immunsystem möglich, da der erhöhte Energieaufwand für den Unterhalt eines paraspezifisch-lastigen Abwehrsystems selektiv wirkt (199). So ist die Dynamik der Immunantworten bei den Reptilien auch auf Modulatoren zurückzuführen, die speziell durch ihre ektotherme Lebensweise provoziert werden.

2.3.1 Saisonale Dynamik der Immunantworten

Die Ausprägung der Reptilien-Immungewebe unterliegen aussergewöhnlich grossen saisonalen Schwankungen. Charakteristisch für Arten aus gemässigten und subtropischen Breitenzonen ist eine Proliferation der meisten Gewebe im Frühjahr und eine Involution im Winter. GALT und Knochenmark zeigen die geringsten jahreszeitlichen Änderungen. Speziesabweichungen von diesem saisonalen Winter-Sommer-Muster sind begründet in besonderen artspezifischen Lebensumständen: Sommerästivation, Stressantworten auf Reproduktion, Nahrungs- und Wassermangel (37, 254). Teilweise besteht eine Korrelation der Immunantworten mit der saisonalen Ausprägung der Immunorgane. Der humorale Response war bei *Scincus scincus* und *Eumeces schneideri* im Frühjahr und Herbst sehr ausgeprägt und korrelierte mit der Immungewebskondition, dementsprechend war die humorale Immunantwort im Winter sehr schwach. Bei *Chalcides chalcides* konnten im Spätherbst und Winter zusätzlich kaum zelluläre Immunreaktionen provoziert werden, in einer Jahreszeit, wo Thymuszellen und B- und T-Zellen in Blut und Milz stark vermindert waren (52, 92, 94, 207). Andererseits scheint bei manchen Arten keine Korrelation zwischen Morphologie und Funktion zu bestehen. Beispielsweise zeigte *Mauremys caspica* und *Psammophis schokari* im Sommer gute humorale Antwort, obwohl Milz und Thymus verkleinert waren. Allerdings war bei der letzten Art erwartungsgemäss die zelluläre Immunreaktion reduziert (56, 127, 171). Zusammenfassend kann folgender Sachverhalt dargestellt werden: Die Immunorgane durchlaufen je nach ökologischen Rahmenbedingungen mehrere Phasen im Jahr, in denen sie sich degenerativ verändern. In den immunsuppressiven Phasen verschlechtern sich die spezifischen Abwehrmechanismen und die frühe Phase der Antikörperbildung wird gehemmt. Die zellvermittelte Immunität ist beeinträchtigt, was sich in einer verlangsamten Transplantat-Abstoßungsreaktion und einer schwachen MLR zeigt. Möglicherweise liegt die Ursache in einer Suppression der T-Helferzellen und Zytokinwirksamkeit (59). Die bei Kälte eintretenden Änderungen der

Zellmembranreaktivität könnte an einer verminderten Membranfluidität liegen und die Wirksamkeit der Zytokine reduzieren (86, 127).

2.3.2 Exogene und endogene Immunmodulatoren

Auch bei Reptilien ist die Stressantwort, als Reaktion auf einen Stressor, durch das Ausschütten von Corticosteroiden charakterisiert. Dieses hypothalämisch-hypophysäre-immunmodulierende System ist ein Paradebeispiel für die Integration des Homöostase-Netzwerks. Hohe Corticosteroid-Konzentrationen supprimieren das Reptilien-Immunsystem. Dabei wird der humoral-spezifische Teil stärker beeinträchtigt als der zellulär-spezifische und paraspezifische Teil des Reptilien-Immunsystems (171). Es gibt Anzeichen dafür, dass die **Ektothermie**-bedingte Immunsuppression der Reptilien als Stressantwort zu interpretieren ist. Die negative Korrelation zwischen Corticosteroid-Konzentration und Immunkompetenz konnte bei Reptilien vielfach nachgewiesen werden (208). Beispielsweise wurde durch Unterdrückung der adrenalen Steroidgenese mit Metyrapone bei Herbst-Eidechsen, die Lymphozytendestruktion kontrastional gemindert (209). Saisonal natürlicherweise immungeschwächte Reptilien hatten hohe Steroidspiegel (208). Durch Corticosteroid-Verabreichung konnte bei anderen Reptilien eine Immunsuppression provoziert werden (167). GUILLETTE zieht insgesamt den Schluss, dass die Immunmodulation, bedingt durch ungünstige Variablen wie Temperatur, Saison, Ernährung, Manipulation, Gefangenschaft, Geschlecht und Sozialfaktoren, vor allem auf die entsprechende Stressantwort, also Corticosteroid-Ausschüttung zurückgeführt werden muss (86). Die Untersuchung der Corticosteroid -Verläufe hat eine intrinsische Problematik: Die Messung selbst beeinflusst das Messobjekt ungünstig: Manipulieren, Fixieren und die Blutentnahme an sich provozieren eine Stressantwort. Ein unkonventioneller Ausweg könnte die schonende Blutgewinnung mit Raubwanzen sein, die derzeit bei Warmblütern getestet wird (246). Ob schon kurze Steroidpeaks nachteilige Spätfolgen auf das Immunsystem der Reptilien haben, ist ungeklärt (86). Stressinduzierte, langfristig hohe Corticosteroid-Konzentrationen supprimieren das Reptilien-Immunsystem und unterdrücken in der Regel gleichzeitig und rasch Sexualsteroid (121, 130, 136, 208, 257). Bei Schildkröten scheint Stress,

Corticosteroid und Testosteron jedoch positiv korreliert zu sein; die Interpretation dieser Ausnahme bleibt noch spekulativ (122, 123). Einerseits wird von direkten immunsuppressiven Wirkungen von natürlichem und künstlich verabreichtem Testosteron berichtet (206, 211, 212, 213, 241), andererseits könnten Rankämpfe, Verlust von Körperkondition, ein "male behavior" und die Manipulation an sich Stressantworten provoziert haben und nur eine indirekte Testosteron-Wirkung beobachtet worden sein. Diese Vermutung wird gestützt durch neueste Arbeiten im Zusammenhang mit der ICHH, in denen immunsupprimierende Effekte eher auf Corticosteroide, nicht aber auf Testosteron direkt zurückgeführt werden konnten (21, 22). Eine niedrige Temperatur hatte unabhängig von der Jahreszeit negativen Einfluss auf die spezifische Immunreaktivität bei *Eumeces schneideri*, *Chalcides ocellatus* und *Tiliqua rugosa*, obwohl das zelluläre und gewebliche Immunpotential vorhanden gewesen wäre (52, 93, 248). Wahrscheinlich wirken also simple chemische (chemische Reaktionen sind temperaturabhängig) und komplexere endokrine Mechanismen (Corticosteroid-Ausschüttung) bei der temperaturbedingten Immunsuppression der Reptilien zusammen (86). Eine interessante Beobachtung machten WORLEY und JURD, als sie eine verstärkte zelluläre Immunreaktion bei *Lacerta viridis* feststellten, wenn die Tiere nicht in Laborterrarien, sondern in Freilandterrarien gehalten wurden. Ob dabei der natürliche Temperatur- und Lichtwechsel einen "belebenden Eustress" bewirkte, unbekannte andere Parameter eine Rolle spielten oder die Tiere einfach "glücklicher" waren, wurde nicht untersucht (252). Anlehnend an diese Beobachtung fällt auf, dass es zwar einige Untersuchungen über Licht, Epiphyse und Melatonin bei Reptilien gibt, in keiner einzigen Arbeit aber der Einfluss der Beleuchtungsqualität und -Rhythmik auf das Reptilien-Immunsystem untersucht wurde, obwohl andere Veröffentlichungen bei Vögeln (Sauropsidae!) und weiteren Tierklassen einen grossen Einfluss vermuten lassen (85, 109, 257). Zweitens kann man an dieser Arbeit besonders sehen, dass viele Einflüsse auf das Reptilien-Immunsystem erst allmählich verstanden werden und die Umgebungsparameter sorgfältigst gelenkt werden müssen, um zu reproduzierbaren Ergebnissen zu gelangen. Ebenfalls unklar sind die Immun-

Auswirkungen der Sommerästivation, die manche Reptilienspezies durchmachen. Eine metabolische Ruhephase in der Hitze- und Dürrezeit, die unter deutlich höheren, keimfreundlicheren Temperaturen als im Winter abläuft, sollte andere regulatorische und immunologische Herausforderungen stellen als die Kälte-Hibernation.

2.4 Paramunitätsinducer und bisherige Anwendung

2.4.1 Geschichte der Paramunitätsinducer

Paramunitätsinducer sind neuartige, nicht-immunisierende, biologische Wirkstoffe aus attenuierten und abgetöteten Tierpockenviren zur Regulation von paraspezifischen Immunmechanismen bei Mensch und Tier. Sie nutzen die alten, vor der Entwicklung des spezifischen Immunsystems wirksamen, Abwehrmechanismen (150). Seit EDUARD JENNER (1796) wurden gegen die Menschenpocken (small pox, Variola) mit einer vom Tier stammenden Orthopox-Lebendvakzine geimpft. Diese Impfung war mit Nebenwirkungen behaftet. Die Entwicklung einer Vakzine aus inaktivierten Viren scheiterte, weil jede Inaktivierung von Pockenviren zum Verlust der spezifisch immunisierenden Wirkung führte (16, 148). Die Attenuierung unterschiedlicher Tierpockenstämme in hunderten von Passagen über 20 Jahre führte zum stabilen Verlust der terminalen, variablen Genombereiche, deren Proteine immunogen wirken. Die zentralen Genomregionen, die die paraspezifischen Wirkungen kodieren, blieben jedoch erhalten (115, 152, 153). Zur Verifizierung *in vitro* wurden die Parameter Zytokin-Freisetzung, Phagozytose-Aktivierung und die Aktivität von nativen T-Zellen, NK-Zellen sowie dendritischen Zellen bewertet (4, 62, 68). Die Ergebnisse zeigten, dass insbesondere das paraspezifische Immunsystem und seine entsprechenden Regulationsmechanismen aktiviert wurden (150). Immun-Regulation bedeutet in diesem Zusammenhang, im Gegensatz zu Immun-Modulation, die Stabilisierung von immunsupprimierten Parametern in Richtung einer Homöostase. Beim Menschen hatten diese regulatorischen Effekte auch günstige Auswirkungen auf das Gefäß- und Hormonsystem (149). Konsequenterweise müssen die hier angesprochenen Paramunitätsinducer wegen ihrer umfassenden Wirkung zu den Bioregulatoren gezählt werden. Diese Entwicklung führte schließlich zu marktreifen Präparaten in der Human- und Tiermedizin (z.B. Duphapind®, Duphamun®, Baypamune®). Die Unterschiede zwischen konventionellen Vakzinen und Paramunitätsinducern werden in der

Tabelle 5 zusammengefasst (150).

Tabelle 5: Eigenschaften und Besonderheiten konventioneller Vakzinen versus Paramunitätsinducer

Art	Wirkstoffe	Schutzstoffe im Impfling	Ergebnis	Eintritt/ Dauer der Wirkung	Postvakzinale Schäden	Begriffe
Konventionelle, erregerspezifische Vakzine immunisierend	Spezifisch immunisierende Epitope	Antikörper, Immunzellen	Spezifische Schutzimpfung, spezifische Immunität	Beginn: nach 5-8 Tagen Dauer (je nach Erreger) über Monate und Jahre	Impferkrankungen, Allergien, Autoimmunkrankheiten, Immunkomplexkrankheiten	Aktive Schutzimpfung
Paramunitäts-inducer regulatorisch	Nicht immunisierende, regulative Proteine	Makrophagen und lymphoretikuläre Zellen, Zytokine	Paramunisierung, Paramunität, unspezifischer Schutz	Eintritt: sofort Dauer: 10-12 Tage	keine	Paramunisierung

2.4.2 Anwendung und Indikationen

Die Anwendung eines Paramunitätsinducers ähnelt einer konventionellen Vakzine. Sie erfolgt bei Mensch und Tier systemisch oder lokal und ist regelmäßig, auch über Jahre, ohne postvakzinale Schäden möglich, da hauptsächlich die T_H1 -Subpopulation stimuliert wird (150). Die bisherige Anwendung bei endothermen Spezies und ihre Wirksamkeit wurde vielfach publiziert, siehe Tabelle 6 (154).

Tabelle 6: Bisherige Anwendungsgebiete von Paramunitätsinducern bei Tieren.

Tierart	Anwendungsgebiet
Pferd	Infektiöse Atemwegserkrankungen, Transportstress
Rind	Infektiöse bovine Rhinotracheitis (IBR), Mastitis, Crowding assoziierte Infektionen, Atemwegserkrankungen
Schwein	Ferkelsterblichkeit, Enzootische Pneumonie, MMA-Komplex
Vogel	Flugleistung von Reisetauben, Kokzidien-Oozysten Ausscheidung
Kaninchen	Transportbedingte Krankheiten
Hund	Welpensterblichkeit, Canine Herpesvirus Infektion, Mamma-Tumore
Katze	Felines Atemwegssyndrom, Feline Rhinotracheitis, Chronische Stomatitis, Feline Leukämie (FeLV), Feline Infektiöse Peritonitis (FIP)

Bewährte und potentielle Indikationen für den prophylaktischen und therapeutischen Einsatz von Paramunitätsinducern bei Mensch und Tier sind nach MAYR in Tabelle 7 aufgeführt (154). Übersetzt auf die besonderen Lebensumstände der Reptilien lassen sich demzufolge Anwendungsmöglichkeiten denken, wie sie in Tabelle 34, Seite 115 zusammengestellt sind.

Tabelle 7: Bewährte Indikationen von Paramunitätsinducern bei Mensch und Tier.

Prophylaktische Indikationen	Therapeutische Indikationen
Schnelle Aktivierung des paraspezifischen Immunsystems bei Neonaten	Virus und Bakterienerkrankungen, infektiöse Faktorenkrankheiten, Vergiftungen, Endotoxikosen
Vor zu erwartenden Stresssituationen allgemein	Immunschwäche
Vor Klinikaufenthalt	Chronisch rezidivierende Erkrankungen
Bei akuter Infektionsgefahr	Unterstützende Tumorthherapie
Zur Vermeidung von Impfkomplicationen	Rekonvaleszenz
Reduzierung der Gefahr von Krebserkrankungen und Metastasierung	Chemotherapie und Antibiotikatherapie
Unterstützung der Bioregulation	Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie
Verlängerung der Lebenserwartung	Chronische Hauterkrankungen
	Immunpathogene Sekundärerkrankungen

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Tiere, Material und Methoden

3.1.1 Plan

Zunächst war ein Vorversuch mit Doppelinjektion geplant, der die Verträglichkeit der Inducer PIND-AVI und CONPIND (Europ.Patent No.0669133; Dtsch.Patent No.4405841) aufzeigen sollte. Dazu war geplant, dass zufällig verteilte, "stabile" Reptilien-Gruppen im Abstand von 24 h jeweils 0,1 ml Inducer bzw. physiologische Kochsalzlösung intramuskulär verabreicht bekommen und auf nachteilige lokale und systemische Wirkungen beobachtet werden. Im Hauptversuch an labilen Gruppen sollte dann der Mortalitätsunterschied von Verum- und Kontrollgruppen festgestellt werden. CONPIND wurde später aus praktischen Gründen, um die Probandenzahl für PIND-AVI zu vergrößern, nicht weiterverwendet. Darüberhinaus wurde in der Versuchsreihe auf die Zweitinjektion mit Inducer und die Kontrollinjektion mit physiologischer NaCl-Lösung verzichtet, um die Reptilien nicht unnötigem Manipulations-Distress auszusetzen. Die Tierarten schienen zunächst frei wählbar. Die im Überfluss vorhanden Wasserschildkröten-Schlüpflinge schieden jedoch, wie viele andere potentielle Reptilienarten, als Studientiere aus, da ihre Mortalität so niedrig lag, dass an ihnen kein erfolgversprechender Gruppen-Vergleich innerhalb ein bis zwei Wochen hätte durchgeführt werden können. So fokussierte sich die Arbeit hauptsächlich auf labile Echsengruppen. Um die Probandenauswahl durch das Einbeziehen stabiler Gruppen zu verbreitern, wurde schließlich zusätzlich der Indikator "Reptilien-Fitness-Score" (siehe 3.1.6) verwendet, um mögliche Unterschiede der Gruppen herauszuarbeiten.

3.1.2 PIND-AVI

3.1.2.1 Allgemeines

PIND-AVI ist ein paraspezifisch wirkender, nicht immunsierender, biologischer Wirkstoff aus hochattenuierten (avirulenten) und inaktivierten Avipockenviren (Stamm HP-1). Im Gegensatz zu Impfstoffen reagiert das Präparat nicht mit dem antigenspezifischen, sondern mit dem unspezifischen, das heisst paraspezifischen Teil des Immunsystems. Es führt zu einer optimalen Regulation des vernetzten Immunsystems durch Aktivierung der Makrophagen, NK-Zellen und lymphoretikulären Zellen sowie durch die Bildung, Freisetzung und das Zusammenwirken einer Vielzahl von Zytokinen (Zytokinkaskade). Durch die Zytokinkaskade kommt es über entsprechende Rezeptoren zu einer funktionellen Verbindung mit dem Nerven- und Hormonsystem sowie über die Steuerung durch Selektine zu einer Leukozyten-Endothel-Interaktion im Gefäßsystem.

Für die paramunisierende Wirkung von PIND-AVI sind miteinander verbundene Proteinkomplexe in der Hülle der Pockenviren verantwortlich. Es handelt sich um über 20 verschiedene Proteine, z.B. das Adsorptionsprotein, wirtsspezifische Strukturproteine, das Fusionsprotein sowie ein weiteres, nicht immunogenes Hüllprotein. Einige dieser Proteine konnten inzwischen isoliert und über die entsprechenden DNA-Abschnitte des Virusgenoms in einem geeigneten System exprimiert werden. Als Einzelkomponenten besitzen sie leider eine sehr geringe und in der Regel nur "in-vitro", teilweise jedoch auch "in-vivo" nachweisbare Wirksamkeit. Für die komplexe bei Mensch und Tier erforderliche Wirksamkeit und Unschädlichkeit sind dagegen die in der unversehrten Hülle des intakten Viruspartikels enthaltenen, nicht immunsierenden Proteinkomplexe (in dem kybernetischen Sinne "das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile") notwendig. Ein Verständnis für die komplexe Wirksamkeit des Präparates liefert die sogenannte "Systemtheorie", die auf Verbundstrukturen und Wechselwirkungen und Vernetzungen zwischen den einzelnen Teilen basiert.

Aus historischen und didaktischen Gründen wird das immuno-regulative, paraspezifisch wirkende Tierpockenpräparat als Paramunitätsinducer bezeichnet. Danach sind Paramunitätsinducer aus Pockenviren neuartige Arzneimittel, die nicht-immunsierende, intakt-vernetzte Hüllproteine attenuierter Pockenstämmen enthalten und dazu bestimmt sind, bei Mensch und Tier zur Paramunisierung angewendet zu werden.

Unter Paramunisierung versteht man die medikamentöse Aktivierung der zellulären Elemente des paraspezifischen Immunsystems und der damit verbundenen Bildung von Zytokinen mit dem Ziel, im Impfling den Zustand eines gut regulierten und optimal funktionierenden unspezifischen Abwehrsystems, verbunden mit einem schnell entstandenen, zeitlich limitierten, erhöhten Schutz gegenüber einer Vielzahl unterschiedlicher Pathogene zu erreichen (Paramunität).

Im Gegensatz zur erregerspezifischen Immunisierung kann die Paramunisierung prophylaktisch wie therapeutisch zur Verhinderung bzw. Behebung von Dysfunktionen des Immunsystems und damit zu einer Optimierung der unspezifischen körpereigenen Abwehr eingesetzt werden. Sie fördert z.B. die Bildung von T_H1 -Subpopulationen und verhindert dadurch die Entwicklung von T_H2 -Zellen, über die schnell reagierende Allergien induziert werden können.

Die Pockeninducer werden sofort metabolisiert und hinterlassen keine Rückstände.

3.1.2.2 Herstellung

PIND-AVI 3. Charge basiert auf in 444 FHE-Passagen attenuiertem, hoch gereinigtem AVIPOX-Virus, Stamm HP1. Als "Ausgangsmaterial" für die Präparate diente in Hühnerembryo-Fibroblasten (FHE) vermehrtes Virus. Die Reinigung der Pockenviren erfolgte über die Dichtegradientenzentrifugation. Die gereinigten Viruspräparate wurden quantitativ auf ihren Virusgehalt untersucht (in empfängliche Zellkulturen titriert) und anschließend einem Inaktivierungsverfahren durch β -Propiolakton-Behandlung (0,05%) unterzogen. Nach diesem Verfahren

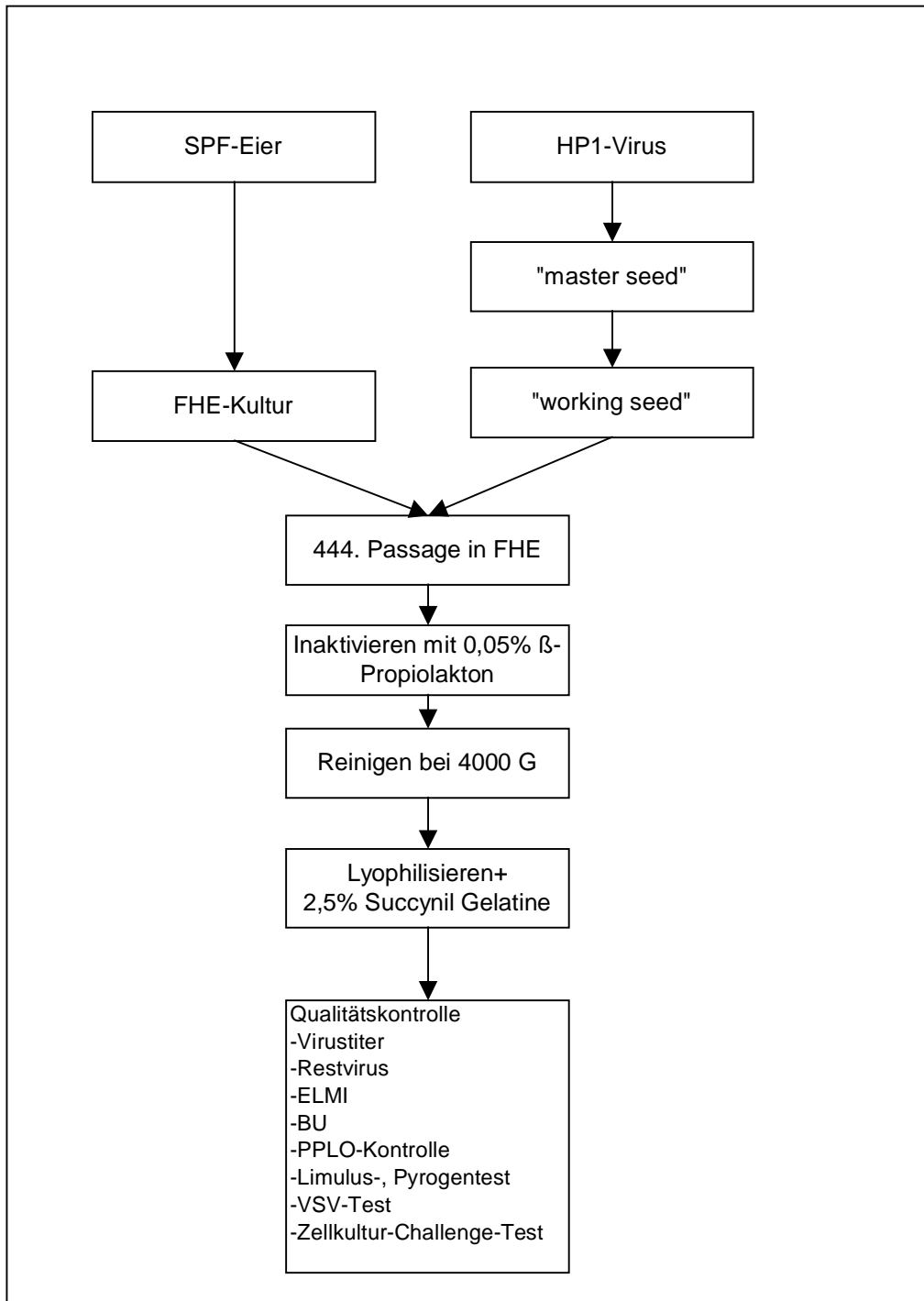
war kein vermehrungsfähiges Virus mehr nachweisbar. Die Kinetik der Titerreduktion wurde untersucht und bei jeder Charge die Virusvermehrungsfähigkeit überprüft. Qualitativ nach Identität und Reinheitsgrad und grob quantitativ wurde jede Pockenvirus-Inducercharge durch elektronenmikroskopische Untersuchung beurteilt. Die Wirksamkeitsprüfung im VSV-Babymaustest für PIND-AVI 3.Charge, lyophilisiert 5 ml, gelöst in 5 ml Aqua ad injectabilia, verdünnt mit NaCl-Phosphat-Puffer und Behandlung der Babymäuse mit 0,1 ml verdünnter Testsubstanz ergab am 7. Tag post infectionem (mit VSV 15.Passage 1:30000 verdünnt) folgende Auswertung (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Auswertung VSV-Babymaustest für PIND-AVI 3.Charge

PIND-AVI 3.Charge	Verdünnung				Challenge- Kontrolle
	1 : 2	1 : 8	1 : 16	1 : 32	
Mortalität	3/30	2/27	0/27	5/28	31/31
Mortalität %	10	7	0	18	100
Wirkungsindex	90	93	100	82	0

Als Ergebnis enthielt PIND-AVI > 320 Wirkungseinheiten/ml. Da im durchgeführten VSV-Test nur bis zu einer Verdünnung von von 1:32 titriert wurde, kann bei weiterer Verdünnung noch ein höherer Wert für die Wirkungseinheiten-Konzentration erwartet werden. Das Flussdiagramm in Abbildung 3 veranschaulicht schematisch den Ablauf des Herstellungsprozesses.

Abbildung 3: Flussdiagramm des standardisierten Herstellungsprozesses von PIND-AVI



3.1.3 Importfirma

Die Importfirma ist ein mittelständischer Betrieb in Süddeutschland mit Firmensitz in einer Gewerbe-Halle und existiert seit ca. 10 Jahren. Der Chef und ein halbes Dutzend auch teilbeschäftigter Mitarbeiter bilden den Personalstamm. Alle Mitarbeiter besitzen einen Bezug zu Reptilien und sind schon seit Jahren begeisterte Terrarianer. Der Chef kennt die Szene und einschlägigen Organisationen seit den Kindertagen. Den Hauptgeschäftsbereich bildet der Tierhandel, einen kleineren Anteil der Futtertierhandel. Der Zubehör- und Ausrüstungsbereich wird in neuerer Zeit ausgebaut und mit eigenen Entwicklungen vorangetrieben. Die angebotenen Arten sind Terrarientiere mit dem Schwerpunkt Reptilien. Daneben werden Spinnen, Skorpione, Schnecken, Amphibien und Kleinsäuger vermarktet. Der Reptilien-Umschlag beläuft sich auf durchschnittlich 13 Tage. Die Verlustzahlen und Reklamationen liegen unterhalb der branchentypischen Werte, im Jahr 2003 z.B. bei 1,7%. Für Reptilien wird die Postexport-Mortalität beim Grosshandel ansonsten mit etwa 3 bis 4% angegeben und liegt damit gleich mit der Transportmortalität (125, 229). Gefährliche Gifttiere werden nicht geführt. Die gehandelten Reptilien sind hauptsächlich "gefarmed/geranched" und Wildfänge, zum kleineren Teil Nachzuchten aus Deutschland. Die Hauptschwierigkeit der Tätigkeit liegt bei der Import- und Versandlogistik, weil sie nur zum Teil direkt beeinflussbar sind. Zunehmende Sorgen bereitet in den letzten Jahren, dass immer weniger Fluggesellschaften bereit sind, lebende Tiere zu transportieren. Der Transfer vom Ankunft-Flughafen, Unterbringung, Versorgung und Versand-Verpackung sind hingegen direkt beeinflussbare Betriebsprozesse und entsprechend leichter zu lenken. Die Firma importiert weltweit aus fünf Kontinenten und exportiert europäisch. Die Terrarienanlage der Reptilien-Importfirma wird in Tabelle 9 beschrieben

Tabelle 9: tabellarische Beschreibung der Terraristik in der Reptilien-Importfirma

Anlagenelemente und Prozesse	Anmerkungen
Industriehalle, beheizbar mit Seitenlicht und Kunstlicht	Problem stellt die Überhitzungsgefahr im Sommer durch die Terrarienbeleuchtung dar; Neubau mit Freilandanlage geplant.
Für Wasserschildkröten: Flache Wasserbecken mit Kunstefeu und direktem Ablauf	Sehr leicht zu reinigen.
Für Landschildkröten: Offene Bodenterrarien mit Bodenheizung und Stroh	Guter Temperaturgradient
Für Wirbellose und Amphibien: Vollkunststoffbehälter	Sehr leicht zu reinigen.
Für alle übrigen Reptilien: Regalterrarien aus weiss beschichteten Spanplatten mit Schiebeglasscheiben und seitlich runden Öffnungen mit Lüftungsgaze	Werden ersetzt durch Eigenentwicklung: geschäumte PU-Terrarien.
typische Einrichtung: Blumenuntersetzer als Wassernapf, Korkrinde als Versteck, Kletteräste von heimischen Sträuchern, Holzspäne oder Kunstrasen als Substrat	Die Einrichtung ist leicht zu reinigen. Die Holzspäne ist einfach zu ersetzen, saugfähig und mikrobiozid.
Beleuchtung: Vollspektrum-Energiesparlampen mit UVB, Spotstrahler, Ultravitalux® bei Bedarf	Energiesparlampen reduzieren Überhitzungs-, Verbrennungs- und Brandgefahr.
Terrariengrösse	100X50X50 cm
Reinigung/ Desinfektion	Nach Bedarf und Neueinrichtung mit Haushalts-Spülmittel und Sagrotan®.
Gruppieren	Tiere werden artgemäss einzeln oder in angepassten Gruppen gehalten; ein Terrarium eine Art.
Füttern: Heimchen, Mäuse, Wiesenkräuter, Salat, Gemüse, Obst	Die Fütterung erfolgt artgemäss 1 bis 3x pro Woche.
Entsorgung	Tierkörperbeseitigung und Hausmüll

3.1.4 Reptilienarten

Die in dieser Studie hinzugezogenen Reptilien-Spezies werden in den folgenden Tabellen steckbriefartig beschrieben. Die Speziescharakteristika in Natur und Terrarium entstammen eigenen Erfahrungen, Hinweisen des Betriebsleiters der Importfirma und einschlägiger Terraristikliteratur (177, 180). Es handelt sich fast ausschließlich um Echsen, da sie die Auswahl-Kriterien Verfügbarkeit und Gefährdung am meisten erfüllten.

Abbildung 4: Spezies-Steckbrief *Agama agama* bzw. *atricollis*; Studiengruppe S1, S6, S10


		
Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Agama spez.	Bewohnt semaride Landschaften; vorwiegend insektivor; ovipar; lebt territorial in Familienverbänden.	Scheu und schreckhaft; starker Bewegungsdrang; lebhaft; anfangs stressempfindlich; starker Tag-Nacht- und Raum-Temperaturgradient notwendig; Achtung bei Gruppierung wegen Territorialaggression; UV-B und hohe Lichtintensität erforderlich.
Herkunft		
Afrika		
Gesamtgrösse		
30-40 cm		

Abbildung 5: Spezies-Steckbrief *Acanthosaura capra*; Studiengruppe S2, S11

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
<i>Acanthosaura capra</i>	Arboreal; insektivor; ovipar; Hochlandbewohner	Sehr ruhig und verträglich; Ansprüche an Wasserversorgung und Luftfeuchtigkeit hoch; Tag-Nacht Temperaturgradient notwendig; relativ kühl halten; UV Bestrahlung mit Energiesparlampe; Winterruhe
Herkunft		
Südostasien		
Gesamtgrösse		
30 cm		

Abbildung 6: Spezies-Steckbrief *Basiliscus vittatus*; Studiengruppe S3

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Basiliscus vittatus	Feuchthabitate; arboreal an Gewässerrändern; territorial; ovipar; teilweise parthenogenetisch; vorwiegend insektivor; flüchtet auf den Hinterbeinen auch über das Wasser.	sehr lebhaft; Territorialaggression; hohe Raumansprüche; Verletzungsgefahr; Wasserteil, UV-Bestrahlung und hohe Lichtintensität nötig; nachts Zimmertemperatur; hohe Ansprüche an Luftfeuchtigkeit;
Herkunft		
Mittel/Südamerika		
Gesamtgrösse		
75 cm		

Abbildung 7: Spezies-Steckbrief *Sceloporus variabilis*; Studiengruppe S4


		
Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Sceloporus variabilis	Bewohnt semiaride Landschaften; vorwiegend insektivor; ovipar	Scheu und schreckhaft; anfangs stressempfindlich; lebhaft; Verstecke, Temperaturgradient und UV- Bestrahlung sind essentiell.
Herkunft		
Mittelamerika		
Gesamtgrösse		
15 - 20 cm		

Abbildung 8: Spezies-Steckbrief *Callisaurus draconoides*; Studiengruppe S5

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Callisaurus draconoides	semiaride Bodenbewohner; vornehmlich insektivor; ovipar; territorial; Fluchtverhalten auf den Hinterbeinen mit erhobenem Schwanz.	Hoher Bewegungsdrang; Territorialaggressivität; leicht feuchte Verstecke; Tag-Nacht und Raum-Temperaturgradient; Winterruhe; hohe Ansprüche an UV-B und Lichtintensität und lokale Wärme; Wasserversorgung nicht ganz vernachlässigen.
Herkunft		
Südwestliche USA, Mexiko		
Gesamtgrösse		
20 cm		

Abbildung 9: Spezies-Steckbrief *Sauromalus obesus*; Studiengruppe S7

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Sauromalus obesus	Bodenbewohner arider Gebiete; vorwiegend vegetarisch; ovipar; territorial; Aestivation; Hibernation.	ruhig; territorialaggressiv; höchste Ansprüche an UV- und Lichtintensität; Bodenhöhlen; Sommer und Winterruhe ermöglichen; Wasserversorgung nicht ganz vernachlässigen.
Herkunft		
Südwestliche USA, Mexiko		
Gesamtgrösse		
40 cm		

Abbildung 10: Spezies-Steckbrief *Bronchocela jubata*; Studiengruppe S8

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Bronchocela jubata	Arboreal; insektivor; ovipar; Tiefland und Höhenbewohner	Ansprüche an Wasserversorgung und Luftfeuchtigkeit hoch; Tag-Nacht Temperaturgradient für Höhentiere; UV Bestrahlung mit Energiesparlampe;
Herkunft		
Südostasien		
Gesamtgrösse		
40 cm		

Abbildung 11: Spezies-Steckbrief *Graptemys kohnii*, Studiengruppe S9

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Graptemys kohnii	Bewohner langsam fließender und stiller Gewässer mit reichlich Vegetation; omnivor; ovipar.	Stressempfindlich; relativ klein bleibend; Wassertemperatur unerheblich; heisser Sonnenplatz mit hoher Lichtintensität und UV Bestrahlung; Freilandhaltung empfehlenswert; Winterruhe; keine Steineinrichtung; Regelmäßiger Wasserwechsel; auf Bodengrund aus hygienischen Gründen verzichten;
Herkunft		
Südöstliche USA		
Gesamtgrösse		
25 cm		

Abbildung 12: Spezies-Steckbrief *Iguana iguana*; Studiengruppe S12

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Iguana iguana	Busch und Baumbewohner; vorwiegend Blattesser; territorial; ovipar; wird zur Fleischgewinnung gemästet.	ruhig; gross; anhänglich; gemütsstabil; nicht zu nass halten; Vorsicht bei Gruppierung wegen Territorialaggression; UV- Bestrahlung und hohe Lichtintensität erforderlich; Zimmer-Terrarium; nachts Raumtemperatur.
Herkunft		
Mittel/Südamerika		
Gesamtgrösse		
200 cm		

Abbildung 13: Spezies-Steckbrief *Crotaphytus collaris*; Studiengruppe S13

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Crotaphytus collaris	terrestrisch; Felslandschaften; vorwiegend insektivor; ovipar.	lebhaft; hoher Tag-Nacht Temperaturgradient erforderlich; UV Bestrahlung essentiell; Winterruhe.
Herkunft		
USA; Mexiko		
Gesamtgrösse		
30 cm		

Abbildung 14: Spezies-Steckbrief *Physignathus cocincinus*; Studiengruppe VS1, S14

Art	Ökologische Anmerkung	Terraristische Anmerkung
Physignathus cocincinus	Arboreal; vorwiegend insektivor; ovipar; Tiefland- und Flussrandbewohner; flüchtet ins Wasser.	Lebhaft; Ansprüche an Wasserversorgung und Luftfeuchtigkeit hoch; UV - Bestrahlung notwendig; hohe Flucht tendenz und Rostral-Verletzungen häufig.
Herkunft		
Südostasien		
Gesamtgrösse		
80 cm		

3.1.5 Gruppen

Die Reptilien-Importfirma hat für diese Studie den Vorteil, dass kontinuierlich eine grössere Anzahl von Tieren mit gleicher Vorgeschichte, gleichen Importbedingungen und gleichen Haltungsstandards zur Verfügung stehen. Das erleichtert das Zusammenstellen aussagekräftiger Gruppen. Andererseits sind nur solche Gruppen verwendbar, bei denen der Verkauf mindestens eine Woche zurückgestellt werden kann, ohne den Betriebsablauf unverhältnismässig zu beeinträchtigen. Für den Nachweis der Wirksamkeit ist demzufolge der kurze Beobachtungszeitraum für verzögert einsetzende Krankheitserscheinungen von Nachteil. Der Indikator Mortalität setzt besonders empfindliche und labile Gruppen voraus, um in einem überschaubaren Zeitraum von ein bis zwei Wochen, Unterschiede zwischen Behandelten und Unbehandelten feststellen zu können. Der Anteil gefährdeter, labiler Gruppen lag erstaunlich niedrig. So liegt die Zahl der Ausfälle bei Wasserschildkröten-Schlüpflingen nahe Null. Für Reptilien allgemein soll die Postexport-Mortalität beim Handel etwa gleichauf mit der Transportmortalität bei etwa 3 bis 4% liegen (125, 229). Die Erfahrung des Betriebsleiters ermöglichte es, solche labilen Gruppen zu selektieren. Es wurde in den Studienreihen darauf geachtet, dass das Pflegepersonal und der Betriebsinhaber nicht wussten, welche Gruppen behandelt oder unbehandelt waren. Im einzelnen wurden alle betreffenden Reptilien aus den verschiedenen Terrarien in eine grosse Kunststoffbox plaziert. Nach dem Gesetz der zufälligen Zuteilung wurden die Tiere von dort entnommen und jedes zweite behandelt und gleichmässig auf vorbereitete, gleich-ausgestattete Terrarien verteilt. Diese Terrarien wurden dann mit Haftetiketten verschlüsselt gekennzeichnet. Die Haftetiketten waren gleichzeitig Signal für die Mitarbeiter, keine Reptilien aus diesen Terrarien zu verkaufen. Um die Probandenbasis zu verbreitern, wurden auch stabile Gruppen in die Untersuchung einbezogen. Die Bewertung erfolgte in diesen Fällen mit dem Reptilien-Fitness-Score, der weiter unten beschrieben wird (siehe 3.1.6, Seite 75). Für die Gruppen, die mit dem fallweise gewählten Indikator

"Fitness" bewertet werden sollten, galten die gleichen Verteilungskriterien wie bei den Mortalitätsgruppen, nur musste in besonderer Weise die Anonymität gegenüber dem Bewertenden gewahrt bleiben. Die Verträglichkeit kann bei allen behandelten Reptilien geprüft werden.

3.1.6 Indikatoren

Vorgehen beim Indikator Mortalität:

Die Terrarien wurden mit Haftetiketten verschlüsselt gekennzeichnet und per Strichliste die Todesfälle dokumentiert. Das Ergebnis wurde dann durch Differenzrechnung am Bewertungstag verifiziert und weitere Besonderheiten besprochen. Nur in Einzelfällen und ohne auf eine Studien-Relevanz abzielen, wurden verstorbene Tiere einer weiterführenden Untersuchung unterzogen.

Vorgehen bei der RFS-Bewertung:

RFS ist die Abkürzung für Reptilien-Fitness-Score und drückt die Verkaufsfähigkeit abzüglich nicht gesundheitsrelevanter Merkmale wie Schönheitsfehler, alte Narben, Regenerate, Häutung, Grösse und Geschlecht aus. Dazu wurde nach Einzeladspektion jedem Tier ein Punktwert zwischen 1 und 5 vergeben. Die Gruppen wurden dabei dem Betriebsleiter anonym vorgestellt und von diesem dann Tier für Tier bewertet. Die Methode war schnell durchzuführen, unkompliziert und wurde sofort verstanden. Die Klassifikations-Merkmale können der Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Gegenüberstellung RFS und adspektorische Klassifikations-Merkmale.

RFS	Merkmale
5	Agilität, Augen, Haut, Bauchfüllung, Schwanzwurzelstärke arttypisch sehr gut , Becken sehr gut mit Gewebe überbaut; das Reptil entspricht dem Ideal .
4	Agilität, Augen, Haut, Bauchfüllung, Schwanzwurzelstärke arttypisch gut , Becken gut mit Gewebe überbaut; das Reptil kommt dem Ideal nah .
3	Agilität, Augen, Haut, Bauchfüllung, Schwanzwurzelstärke arttypisch mittel , Becken leicht aber sichtbar eingedellt ; das Reptil ist nicht ideal , nicht gefährdet, bedarf aber aufmerksamer Pflege.
2	Agilität, Augen, Haut, Bauchfüllung, Schwanzwurzelstärke arttypisch schlecht , Becken stark sichtbar eingedellt ; das Reptil erscheint krank, gefährdet und bedarf intensiver Pflege.
1	Agilität, Augen, Haut, Bauchfüllung, Schwanzwurzelstärke arttypisch sehr schlecht , Becken sehr stark eingedellt ; das Reptil ist sehr krank, sehr stark gefährdet und wahrscheinlich trotz intensivster Pflege nicht zu retten.

3.1.7 Anwendung

Zunächst wurden Wassernapf und Kletteräste entfernt, die Korkröhren-Verstecke jedoch im Terrarium belassen. Vorteilhaft war es, die Strahler herauszuschrauben und die Reptilien im Halbdunkeln zu fixieren, um das Flucht- und Abwehrverhalten zu reduzieren. Die Tiere wurden dann in eine Kunststoff-Sammelbox verbracht (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15: Kunststoff-Sammelbox zur Unterbringung vor der Injektion und vor Aufteilung der Gruppen



Der Inducer wurde lyophilisiert, bei 4 bis 6 °C transportiert und unmittelbar vor der Applikation mit Injektionswasser AMPUWA® aufgelöst. Die Lösungsmenge bei PIND-AVI betrug 5 ml bei CONPIND 1 ml pro Lyophilisat-Flasche. Die Nadelstärke zur Aufbereitung und Entnahme war 0,9 mm. Die Injektionsnadeln hatten die Stärke 0,3 mm. Die Dosis von 0,1 ml wurde aus einer 1 ml Tuberkulinspritze verabreicht. Da die Kanülen für die Einhand-Injektion zu lang waren, also die Einstichtiefe schwer kontrollierbar war, wurde mit einer passend

abgeschnittenen Kunststoff-Euterkanüle die Injektionstiefe auf 2 mm begrenzt. Die Applikation erfolgte intramuskulär. Die Injektionsstelle war bei Injektion1 immer der rechte Oberarm, fallweise nach 24 h bei Injektion2 dann der linke Oberschenkel. Die Injektion erfolgte jeweils in Schuppenrichtung, um den Reflux des Injektionsvolumens zu verhindern. Die Tiere wurden dazu mit der linken Hand fixiert und mit der rechten Hand geimpft. Für die teilweise durchgeführte Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung wurde in gleicher Art wie mit dem Inducer verfahren. Das verwendete Injektions-Equipment kann der Abbildung 16 entnommen werden.

Abbildung 16: Tuberkulinspritze mit 0,3 mm Nadel und abgeschnittener Euterkanüle



3.1.8 Statistik

Die Kalkulationen des Signifikanzniveaus wurde mit dem Statistikprogramm SAS-System® Version 8.2 durchgeführt. Für die Gruppen mit dem Indikator Mortalität wurde der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich von Häufigkeiten aus zwei Stichproben verwendet. Für die Gruppen mit dem fallweise verwendeten Indikator RFS wurde der t-Test zum Vergleich zweier Mittelwerte aus zwei Stichproben angewendet. Als Nullhypothese wurde jeweils angenommen, dass kein Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe besteht. Ein Unterschied wurde dann als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ errechnet wurde.

3.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studienreihen werden in Tabelle 12 bis Tabelle 27 zusammengefasst. Jeder Ergebnis-Tabelle ist zur Orientierung eine Tabelle "Transporthistorie" der betreffenden Reptiliengruppe vorangestellt. Die Bewertung "Transport-Verpackung" und "Transport-Umstände" erfolgte durch den Betriebsinhaber nach dem Schema: 1 = sehr schlecht; 2 = schlecht; 3 = mittel; 4 = gut; 5 = optimal. Der Aufbau der Ergebnis-Tabellen wird in der folgenden Muster-Tabelle 11 beschrieben.

Tabelle 11: Mustertabelle für die Transporthistorie- und Ergebnis-Tabellen VS1 und S1 bis S14.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft:	Tierzahl gesamt:
		Transport-Verpackung:	Tierzahl Spezies:
	Transportdauer:	Transport-Umstände:	Charakteristik:

Versuch- Nummer	Datum		Tierart			Gruppentyp: L = labil, S=stabil Zielrichtung: V = Verträglichkeit; W=Wirksamkeit	
A = Injektion mit Pind-AVI	A n z a h l	Tag 0	Tag X		Tag Y		Bemerkungen
		Anzahl Tiere	Tot Lokal- Reaktion	Fitness Index: 1-5 Sonstiges	Tot Lokal- Reaktion	Fitness Index: 1-5 Sonstiges	↔M = Körpermassen-Spanne ØM = Aritmetischer Mittelwert der Körpermasse
C = Injektion mit Conpind	d e r	Anzahl Tiere	Tot Lokal- Reaktion	Fitness Index: 1-5 Sonstiges	Tot Lokal- Reaktion	Fitness Index: 1-5 Sonstiges	
Kontrolle NACL= Injektion mit NACL 0 = keine Injektion	I n j e k t i o n e n	Anzahl Tiere	Tot Lokal- Reaktion	Fitness Index: 1-5 Sonstiges	Tot Lokal- Reaktion	Fitness Index: 1-5 Sonstiges	
Statistik:							
ΔMortalität; ΔRFS; ΔHautgeschwüre : p des Gruppenunterschieds bezüglich Indikator							

3.2.1 Vorstudie

In der andere Tiere oder Menschen betreffenden Literatur finden sich keine Hinweise auf lokale und systemische Unverträglichkeit von PIND-AVI. Erfahrungen mit den handelsüblichen Inducern Duphamun® und Baypamune® in der eigenen 20-jährigen Reptilien-Praxis haben keine Anhaltspunkte für schädliche Nebenwirkungen ergeben. Mögliche vorübergehende Schwellungen werden im Beipackzettel von Baypamune® erwähnt. Zur Sicherheit wurde dennoch die Verträglichkeit zunächst an einer kleinen Gruppe *Physignathus cocincinus* geprüft. Nach dem Gesetz der zufälligen Zuteilung wurden die Echsen der Kunststoff-Sammelbox entnommen, gewogen, mit der linken Hand fixiert und jeweils 0,1 ml PIND-AVI, CONPIND oder physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär injiziert und in drei weitere Sammel-Boxen umgesetzt. Nach der Applikation wurden sie in vorbereitete, gleich ausgestattete Terrarien verteilt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 12 und Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 12: Transporthistorie und Ergebnisse *Physignathus cocincinus* VS1.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 2000
Saigon/ Vietnam via Bangkok/ Thailand 10.02.2004 9:00	München MUC 13.02.2004 23:00 Transportdauer: 93 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 500
		Transport-Umstände: 2	Spezies Charakter: stabil

VS1	26.2.04	Physignathus cocincinus				S; V	
A	2	Tag 0	Tag 7		Tag 14		Bemerkungen Tag0: ↔M: 9 - 40 g Tag0: ØM: 22,5 g
		12	0		0		
C	2	12	1		0		
			0		0		
NACL	2	12	0		1		
			0		0		

Tabelle 13: Beobachtung an der Vorstudiengruppe zur Verträglichkeit VS1

Tag 0	Bei Einstich und Injektion wurde kein aussergewöhnliches Abwehrverhalten festgestellt, obwohl die Injektionsstelle sichtbar anschwillt. Die Injektion wurde ca 2-3 mm in die Muskulatur plaziert. Die Injektionen erfolgten zunächst wahlweise in oder gegen die Schuppenrichtung. Es zeigte sich, dass bei Injektion gegen die Schuppenrichtung durch Muskelkontraktion Injektionsmaterial austrat. Bei Injektion in Schuppenrichtung wurde das Injektionsvolumen gänzlich aufgenommen.
Tag 1	Bei keinem Tier konnte nach einem Tag eine Schwellung der Injektionsstelle festgestellt werden. Das Volumen war vollständig resorbiert. Bei keinem Tier konnte eine Beeinträchtigung der Lokomotion oder ein Schonen der Injektions-Extremität beobachtet werden. Die zweite Injektion erfolgte in die linke Oberschenkelmuskulatur in Schuppenrichtung. Im Verhalten konnte zunächst bei allen drei Gruppen kein Unterschied erkannt werden.
Tag 7	Es waren bei keinem Tier lokale Veränderungen und Lokomotionsstörungen festzustellen. Subjektiv erscheint die PIND-AVI Gruppe am lebhaftesten mit deutlicher Neigung sich zu Sonnen. Die CONPIND-Gruppe und NaCl-Gruppe schienen nicht krank, aber vergleichsweise im Verhalten etwas reduzierter.
Tag 14	Die Beobachtungen von Tag7 konnten bestätigt werden, und die Tiere wurden zum Versand freigegeben.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus VS1 und weiteres Vorgehen:

Nachdem sich aus VS1 kein Nachteil systemischer und lokaler Art für die Injektionsgruppen ergeben hat und gleichzeitig dem Betriebsinhaber und mir die PIND-AVI Gruppe am vitalsten erschien, wurde der Versuchsplan in Absprache mit dem Studienleiter wie folgt abgeändert: Die Studie wird nur noch mit PIND-AVI weitergeführt. Das Injektionsvolumen soll in der Regel 0,1 ml betragen und zur Reduzierung von Manipulations-Stressantworten nur einmal durchgeführt werden. Die Kontrollgruppe wird aus den gleichen Gründen nur fallweise mit 0,8%iger NaCl-Lösung 0,1 ml geimpft. Die Gruppen werden zufällig in Versuchsgruppe und Kontrollgruppe eingeteilt und auf gleich große und gleich ausgestattete Terrarien verteilt. Die zu erwartenden labilen Gruppen waren im Versuchszeitraum niedrig, so dass ausweichsweise auch stabile Gruppen paramunisiert werden sollten. Da kaum mit Todesfällen in diesen Gruppen zu rechnen war, wurde der Indikator Reptilien-Fitness-Score, RFS (siehe 3.1.6) definiert und zur Bewertung der Gruppen herangezogen. Die Kontrollbewertung erfolgt je nach Betriebsablauf nach ca. einer Woche bzw. ein weiteres mal nach ca. zwei Wochen im Hinblick auf Lokalreaktionen, Anzahl der Todesfälle und Fitness.

3.2.2 Verträglichkeit

Alle injizierten Reptilien der Studien-Gruppen VS1 und S1 bis S14 waren zu jedem Kontroll-Zeitpunkt frei von lokalen Reaktionen auf die Applikation von PIND-AVI bzw. CONPIND oder physiologischer Kochsalzlösung. Die teilweise sichtbare Schwellung unmittelbar nach der Injektion, war am Tag1 und allen weiteren Folgeterminen in keinem Fall mehr sichtbar. Eine Beeinträchtigung der Bewegung konnte weder sofort nach der Applikation noch bei den späteren Beobachtungsterminen festgestellt werden. Darüberhinaus gab es keine Anzeichen einer nachteiligen systemischen Reaktion. So schnitten die Inducerguppen nie signifikant schlechter ab als die Kontrollgruppen. Die intraabdominale Injektion von 0,05 ml PIND-AVI bei labilen *Graptemys-kohni*-Schlüpflingen wurde problemlos vertragen. Auch die intramuskuläre Verabreichung von 0,5 ml PIND-AVI bei *Sauromalus obesus* wurde lokal und systemisch toleriert. Es wurde kein Unterschied in der Verträglichkeit bei labilen und stabilen Gruppen beobachtet (siehe Tabelle 12 bis Tabelle 27).

3.2.3 Wirksamkeit

Werden die Gruppen betrachtet, in denen viele Todesfälle zu erwarten waren und auch vorkamen, so ergab sich in der Regel ein signifikanter Vorteil für die Injektionsgruppe. Selbst bei S12 zeigte sich nach PIND-AVI-Applikation kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Verum und Kontrollgruppe, obwohl die Gruppen ursprünglich sehr wohl unterschiedlich waren. Die korrespondierenden Gruppen waren in diesem Fall nicht zufällig zustande gekommen: Die Inducergruppe war eine, durch versehentliches Überstrahlen mit OSRAM-ULTRAVITALUX[®], schwer gesundheitlich beeinträchtigte labile Gruppe, während die Vergleichsgruppe unbelastet und vital war. Hier ist der Schluss angebracht, dass der Inducer die Todesrate auf das Niveau der gesunden Gruppe drücken konnte. S7 mit *Sauromalus obesus* hatte keine Kontrollgruppe - die vorhandene Tierzahl war in dieser Restgruppe zu klein. Der Schluss "essen besser" als vor der Inducer-Impfung ist zwar subjektiv richtig, gibt aber keinen wissenschaftlichen Hinweis auf eine besondere Wirkung. Auf den folgenden Seiten sollen die Einzelergebnisse im Hinblick auf Wirksamkeit ausgeführt werden. Dazu wird der jeweiligen Transport- und Ergebnistabelle der Studien-Gruppen S1 bis S14 auf den Seiten 84 bis 97 ein Kommentar nachgestellt.

Der grundsätzliche Tabellen-Aufbau ist der Muster-Tabelle 11 auf Seite 9 zu entnehmen.

Tabelle 14: Transporthistorie und Ergebnisse *Agama agama* S1.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 900
Akkra/ Ghana via London/ Grossbritannien	München MUC 1.3.2004 22:00	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 100
1.3.2004 9:00	Flug-Transportdauer: 12 h	Transport-Umstände: 4	Spezies Charakter: labil

S1	4.3.04	<i>Agama agama</i>				L; V+W
		Tag 0	Tag 7			Bemerkungen
A	2	30	7			
			0			
0	0	30	15			
			0			
Statistik:						
Δ Mortalität(Tag7): $p = 0,0321$ signifikant						

Agama agama traf nach einer Zwischenlandung in London aus Akkra, Ghana, auf dem Münchner Flughafen innerhalb 12 h ein. Die Transportumstände waren gut, da der Zwischenaufenthalt in London sehr kurz gehalten werden konnte. Die Verpackung war vom Exporteur zur vollsten Zufriedenheit ausgeführt worden. Diese Agamenart gilt als stressempfindlich, und auch bei vorangegangenen Lieferungen sind zum Teil erhebliche Ausfälle und Reklamationen zu beklagen gewesen. Die 60 Probanden wurden zufällig geteilt. Die Verum-Gruppe von S1 wurde einer Doppelinjektion mit 0,1 ml PIND-AVI innerhalb 24 h unterzogen, die Kontrollgruppe blieb unbehandelt. Am Tag7 waren in der Kontroll-Gruppe 15 Tiere verstorben in der Verum-Gruppe nur 7 Tiere. Das Ergebnis war signifikant.

Tabelle 15: Transporthistorie und Ergebnisse *Acanthosaura capra* S2.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 2000
Saigon/ Vietnam via Bangkok/ Thailand 10.02.2004 9:00	München MUC 13.02.2004 23:00 Transportdauer: 93 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 500
		Transport-Umstände: 2	Spezies Charakter: labil

S2	11.3.04	<i>Acanthosaura capra</i>				L; V+W
	Tag 0	Tag 7			Bemerkungen	
A	2 18 5 Hautg	0 0	3,66 2 Hautg		Tag7: Tiere mit Hautgeschwüren haben bei der Inducer-Gruppe deutlich abgenommen; die 2 Tiere mit Hautgeschwüren in der A- Gruppe sind am abheilen.	
0	0 21 6 Hautg	1 0	2,52 11 Hautg			
Statistik:						
ΔMortalität(Tag7): p = 0,3482 nicht signifikant. ΔHautg(Tag7): p = 0,0064 signifikant. ΔRFS(Tag7): p = 0,0041 signifikant.						

Die Transportumstände der *Acanthosaura-capra*-Gruppe waren durch einen langen, unkontrollierbaren Aufenthalt in Bangkok, Thailand, ungünstig, so dass die Tiere erst nach 92 h in München eintrafen. Für diese montane, arboreale Agamen-Art sind insbesondere hohe Umgebungstemperaturen ein grosser Stressor. Die Haut der Tiere zeigte nach einem Monat Quarantäne 1-5 mm grosse Erhebungen unbekannter Ätiologie, die zu Geschwüren aufbrachen. Die Tiere erwiesen sich trotzdem als erstaunlich stabil; so verstarb bis Tag7 lediglich 1 Tier in der Kontrollgruppe von insgesamt 39 Probanden. Der Tag7-RFS-Unterschied von 1,14 Punkten zugunsten der Verum-Gruppe war signifikant. Hatten an Tag 0 in der Verum-Gruppe 28% gegenüber 29% der Kontroll-Tiere Hautgeschwüre, so lag der Tag7-Wert bei 10% bzw. 55%. Die Verbesserung der Hautsymptomatik war signifikant.

Tabelle 16: Transporthistorie und Ergebnisse *Basiliscus vittatus* S3.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 790
San Pedro Sula/ Honduras via Miami/ USA 22.02.2004 9:00	München MUC 23.02.2004 23:00 Transportdauer: 31 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 50
		Transport-Umstände: 4	Spezies Charakter: stabil

S3	18.3.04		Basiliscus vittatus				S; V+W
		Tag 0	Tag 7			Bemerkungen	
A	2	12	0	4,16		↔M: 16-104 g; ØM = 44,3 g	
0	0	10	0	4,40			
Statistik:							
Δ Mortalität(Tag7): p = 1 nicht signifikant ; Δ RFS(Tag7): p = 1 nicht signifikant							

Die *Basiliscus-vittatus*-Gruppe wurde nach den günstigen Flugtransport-Verhältnissen als stabile Gruppe, bei der kaum Todesfälle zu erwarten waren, eingestuft. Nach Doppelapplikation der Verum-Gruppe mit 0,1 ml PIND-AVI war in beiden Gruppen an Tag 7 kein Todesfall aufgetreten, also p = 1. Der TAG-7-RFS wurde für beide Gruppen sehr hoch mit 4,16 bzw 4,40 eingestuft. Der kleine Unterschied war nicht signifikant und eine weitere Steigerung, von diesem hohen Niveau ausgehend, in der kurzen Beobachtungszeit auch nicht erwartet worden.

Tabelle 17: Transporthistorie und Ergebnisse *Sceloporus variabilis* S4.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 790
San Pedro Sula/ Honduras via Miami/ USA 22.02.2004 9:00	München MUC 23.02.2004 23:00 Transportdauer: 31 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 50
		Transport-Umstände: 4	Spezies Charakter: stabil

S4	25.3.04		Sceloporus variabilis				S; V+W
	Tag 0		Tag 7				Bemerkungen
A	1	19	0	3,48			
			0				
0	0	21	0	3,36			
			0				
Statistik:							
Δ Mortalität(Tag7): $p = 1$ nicht signifikant ; Δ RFS(Tag7): $p = 0,7331$ nicht signifikant							

Die Gruppe Zaunleguane *Sceloporus variabilis* aus Mittelamerika erreichte ohne besondere Vorkommnisse die Importfirma. Die Flug-Importbedingungen aus Amerika werden allgemein als optimal eingestuft. Zaunleguane sind gedrungene und robuste Kleinechsen, so dass diese Frühjahrs-Importgruppe als stabil eingestuft wurde. Bei den 40 Studientieren traten keine Todesfälle auf, also $p = 1$. Der Tag7-RFS der Kontrollgruppe lag mit 3,36 etwas unter dem RFS 3,48 bei der einmal geimpften Verum-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 18: Transporthistorie und Ergebnisse *Callisaurus draconoides* S5.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 1631
Nashville/ USA via Atlanta/ USA 13.04.2004 9:00	München MUC 15.04.2004 23:00 Transportdauer: 55 h	Transport-Verpackung: 4	Tierzahl Spezies: 20
		Transport-Umstände: 5	Spezies Charakter: stabil

S5	19.4.04		<i>Callisaurus draconoides</i>				S; V+W
	Tag 0		Tag 14				Bemerkungen
A	1	10	1	4,00			↔M: 13-23 g; ØM = 19,4 g
			0				
0	0	10	1	2,89			
			0				
Statistik:							
ΔMortalität(Tag14): p = 1 nicht signifikant ; ΔRFS(Tag14): p = 0,0444 signifikant							

Gitterschwanzleguane, *Callisaurus draconoides*, sind lebhaftige Kleinleguane die via Nashville, Tennessee, und Miami, Florida, den Münchener Flughafen erreichten. Obwohl die Präexport-Verhältnisse unklar waren (die Tiere stammen ja ursprünglich aus dem Südwesten der USA) wurde die Gruppe als stabil eingestuft. In den Vergleichsgruppen verstarben bis Tag14 je 1 Tier. Der Tag14-RSF unterschied sich um 1,11 Punkte zugunsten der Inducergruppe. Dieser Unterschied war signifikant.

Tabelle 19: Transporthistorie und Ergebnisse *Agama agama* S6.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 700
Akkra/ Ghana via London/ Grossbritannien 3.05.2004 9:00	München MUC 7.05.2004 23:00	Transport-Verpackung: 4	Tierzahl Spezies: 100
	Transportdauer: 109 h	Transport-Umstände: 2	Spezies Charakter: labil

S6	10.5.04		Agama agama				L; V+W
	Tag 0		Tag 7		Tag 15		Bemerkungen
A	2	41	4		2		
			0		0		
0	0	30	9		4		
			0		0		
Statistik:							
Δ Mortalität(Tag7): p= 0,0293 signifikant ; Δ Mortalität(Tag15): p= 0,0070 signifikant							

Wegen eines langen, zollbedingten Zwischenaufenthalts in London verlängerte sich der Flugtransport dieser *Agama-agama-Gruppe* von Akkra, Ghana, nach München auf 109 h, also mehr als 4 Tage. Diese Spezies wird schon unter Normalbedingungen als empfindlich angesehen. In Kombination mit den ungünstigen Transportbedingungen musste sie als sehr labil eingestuft werden. Dies bestätigte sich auch im Beobachtungszeitraum: Es verstarben von 71 Tieren insgesamt 19 Tiere also 27%. Allerdings waren in der Doppel-Injektionsgruppe mit PIND-AVI nach 15 Tagen nur 15%, in der Kontrollgruppe hingegen fast dreimal soviel, nämlich 43% der Tiere verstorben. Der Tag7- und Tag15-Mortalitätsunterschied war in beiden Fällen zugunsten der Inducer-Gruppe signifikant.

Tabelle 20: Transporthistorie und Ergebnisse *Sauromalus obesus* S7.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 1638
Nashville/USA via Atlanta 13.04.2004 20:00	München 15.04.2004 10:00 Transportdauer: 31 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 10
		Transport-Umstände: 4	Spezies Charakter: stabil

S7	18.5.04		Sauromalus obesus				L; V
		Tag 0	Tag 8			Bemerkungen	
A	1	4	0	Essen subjektiv besser		Restgruppe ohne Kontrollgruppe; Futteraufnahme schlecht;	
						↔M: 151 - 324g Dosis: 0,5 ml intramuskulär	
Statistik:							
Keine Vergleichsgruppe; Merkmal Futteraufnahme nur subjektiv							

Frühjahrs-*Sauromalus-obesus* gilt als robust und die Transportbedingungen waren fast optimal. Diese kleine Gruppe von 4 Tieren mit einem Gewicht von 151 bis 324 g war eine futterlabile Restgruppe ohne korrespondierende Vergleichsgruppe. Sie wurden mit 0,5 ml PIND-AVI behandelt und schienen sich bis zum Kontrolltermin Tag8 zu erholen und jetzt deutlich futterwilliger zu sein. Die lokale Verträglichkeit dieser 5-fachen Applikations-Dosis war ausgezeichnet. Zwischenzeitlich wurden weiterhin auch palliative Massnahmen durch 30-minütige Bestrahlung mit Osram-Ultravitalux® durchgeführt und Löwenzahnblüten als Lockfutter eingesetzt. Die Tiere konnten nach einer Woche als futterfest verkauft werden und wurden bis zum Abschluss der Studien auch nicht reklamiert. Diesen Ergebnissen sollte in einer anderen Studienkonstellation mit Kontrollgruppen nachgegangen werden.

Tabelle 21: Transporthistorie und Ergebnisse *Bronchocela jubata* S8

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 1500
Jakarta/ Indonesien 14.05.2004 12:00	Frankfurt 15.05.2004 6:00 Transportdauer: 24 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 40
		Transport-Umstände: 5	Spezies Charakter: stabil

S8	26.5.04	Bronchocela jubata				S; V+W
		Tag 0	Tag 8			Bemerkungen
A	1	8	0	3,88		
			0			
0	0	9	3	3,33		
			0			
Statistik:						
Δ Mortalität(Tag8): p = 0,0719 nicht signifikant ; Δ RFS(Tag8): p = 0,3186 nicht signifikant						

Bronchocela jubata erreichte von Jakarta, Indonesien, nach 24h ohne Zwischenlandung Frankfurt am Main und wurde umgehend vom Flughafen in die Importfirma verbracht. Die Transportumstände müssen als optimal bezeichnet werden. Die Studiengruppe wurde deshalb als stabil eingestuft. Die Tag8-Mortalität der Vergleichsgruppe betrug 33%, während in der Inducer-Gruppe kein einziges Tier verstarb. Der Tag8-RFS unterschied sich um 0,55 Punkte zugunsten der Verum-Gruppe. Beide Ergebnisse waren nicht signifikant. Die Tiere zeichnen sich durch "spinnendürre" Extremitäten aus, trotzdem waren keine Lokalreaktionen auf die Applikation von 0,1ml PIND-AVI zu beobachten.

Tabelle 22: Transporthistorie und Ergebnisse *Graptemys kohnii* S9

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: farmed	Tierzahl gesamt: 1638
Nashville/USA via Atlanta 13.04.2004 20:00	München 15.04.2004 10:00 Transportdauer: 31 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 146
		Transport-Umstände: 4	Spezies Charakter: stabil

S9	26.5.04		Graptemys kohnii			S; V
		Tag 0	Tag 8			Bemerkungen
A	1	10	0			Intraabdominal 0,05 ml; ↔M: 2-5 g ØM: 3,6 g
Statistik:						
Keine Vergleichsgruppe! Test auf intraabdominale Verträglichkeit.						

Die *Graptemys kohnii*-Schlüpflinge wurden binnen 31 h von Nashville, Tennessee, via Atlanta, Georgia, mit mehr als 1000 anderen Wasserschildkröten-Schlüpflingen nach München eingeflogen. Der Import war bezüglich Verpackung und Transportumstände optimal. Wie bei Wasserschildkröten-Schlüpflingen üblich, waren keine Todesfälle zu erwarten. 10 Tiere, die etwas schwächer erschienen, wurden ausgewählt und mit 0,05 ml PIND-AVI inguinal in den caudoventralen Abdominal-Quadranten geimpft. Die abdominale Anwendung hatte keine Nebenwirkungen; es verstarb bis Tag8 kein einziges Tier. Eine Applikation in die Extremitäten war wegen der anatomischen Verhältnisse im Millimeter-Bereich nicht indiziert.

Tabelle 23: Transporthistorie und Ergebnisse *Agama atricollis* S10.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 933
Daressalam/ Tanzania via Zürich/ Schweiz 14.05.2004 12:00	München/ MUC 15.05.2004 14:00 Transportdauer: 27 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 25
		Transport-Umstände: 5	Spezies Charakter: labil

S10	3.6.04		Agama atricollis				L; V+W
	Tag 0		Tag 8				Bemerkungen
A	1	10	1				
0	0	10	3				
Statistik:							
Δ Mortalität(Tag8): p = 0,2636 nicht signifikant ;							

Agama atricollis, sehr nah mit *Agama agama* verwandt, erreichte aus Tanzania über Zürich den Münchener Flughafen innerhalb 27 h. Die Transportbedingungen waren optimal, die Empfindlichkeit wird allerdings ähnlich hoch eingeschätzt wie bei der Schwesterart. Nach Einmal-Injektion mit PIND-AVI verstarben bis Tag 8 nur 10% der Inducergruppe, gegenüber 30% der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis war nicht signifikant.

Tabelle 24: Transporthistorie und Ergebnisse *Acanthosaura capra* S11.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 1574
Hanoi/ Vietnam via Bangkok/ Thailand 21.06.2004 9:00	München/ MUC 22.06.2004 21:00	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 100
	Transportdauer: 41 h	Transport-Umstände: 3	Spezies Charakter: labil

S11	24.6.04	Acanthosaura capra				L; V+W
	Tag 0	Tag 7			Bemerkungen	
A	1 21	0			↔M: 25-63g; ØM =43,5g Tag0: keine Hautgeschwüre bei beiden Gruppen. Tag7: Hautgeschwüre bei 6 Tieren der verbliebenen Kontrollgruppe	
		0	Hautg=0			
NaCL	1 19	6				
		0	Hautg=6			
Statistik:						
ΔMortalität(Tag7): p = 0,0052 signifikant ; ΔHautg(Tag7): p = 0,0026 signifikant						

Acanthosaura capra wurde im Juni 2004 nochmals importiert, auch im Hinblick auf die Hautgeschwüre, die schon in der Studiengruppe S2 zu beobachten waren. Der Transport über Bangkok war ähnlich verzögert wie S2 und die Tiere kamen in München nach 41h in labilem Zustand an. Die Transportbedingungen wurden mit 3 bewertet. Bei der Ankunft waren bei keinem der Tiere Hautgeschwüre zu beobachten, also kein Unterschied der Tag0-Gruppen. Nach Injektion von Inducer und Kontroll-Injektion mit 0,8%iger NaCl-Lösung verstarben bis Tag 7 6 Tiere in der Kontrollgruppe also 32%, dagegen kein Einziges in der Verumgruppe. Hautgeschwüre zeigten an Tag 7 46% der Kontrollgruppe, während in der Verum-Gruppe keine Hautveränderungen beobachtet werden konnten. Die Ergebnisse für beide Tag7-Indikatoren waren signifikant.

Tabelle 25: Transporthistorie und Ergebnisse *Iguana iguana* S12.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Ranched	Tierzahl gesamt: 100
Sonderfall: Über anderen Grosshändler, Paketdienst	Vor Ort 17.6.2004 9:00 Transportdauer: <24 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 100
		Transport-Umstände: 5	Spezies Charakter: labil

S12	1.7.04		Iguana iguana				L; V+W
	Tag 0		Tag 7				Bemerkungen
A	1	12	4				Keine Zufallsgruppen! A- Tiere schwer durch UV-B Bestrahlung und Überhitzung geschädigt; A-Gruppe: ↔M: 8-24 g; ØM: 14,5 g 0-Gruppe: ↔M: 13-28 g; ØM: 22,8 g
0	0	12	1				
Statistik:							
ΔMortalität(Tag7): p = 0,1316 nicht signifikant							

Diese 24 *Iguana-iguana*-Jungtiere wurden von einem anderen Grosshändler überstellt. Die Vorgeschichte ist nicht bekannt. Bei der Akklimatisierung wurde die eine Hälfte der Tiere versehentlich mit Osram-Ultravitalux® überstrahlt. Diese 12 beeinträchtigten Tiere wurden für die Verum-Gruppe vorgesehen. Ihr Durchschnittsgewicht belief sich auf 64% der Kontrollgruppe. Es waren Todesfälle vor allem in der Verum-Gruppe zu erwarten. Am Beobachtungszeitpunkt Tag 7 waren 4 von 12 Tieren in der Inducer-Gruppe gegenüber einem Tier in der Kontrollgruppe verendet. Die Verum-Gruppe unterschied sich nach der Inducer-Injektion bezüglich des Indikators Tag7-Mortalität dennoch nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe, obwohl gerade dies nach der Überstrahlung zu erwarten gewesen wäre.

Tabelle 26: Transporthistorie und Ergebnisse *Crotaphytus collaris* S13.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 912
Miami/USA via Toronto / Kanada 29.06.2004 8:00	München 30.06.2004 11:00 Transportdauer: 21 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 200
		Transport-Umstände: 4	Spezies Charakter: labil

S13	8.7.04			Crotaphytus collaris				L; V+W
	Tag 0			Tag 7				Bemerkungen
A	1	31	3	2	2,9			↔M: 8-32 g ØM: 19,8 g
				0				
0	0	30	3,46	7	2,13			
				0				
Statistik:								
ΔMortalität(Tag7): p = 0,0631 nicht signifikant ; ΔRFS(Tag0): p= 0,1587 nicht signifikant ; ΔRFS(Tag7): p= 0,0473 signifikant ;								

Crotaphytus collaris wurde in 21h von Miami, Florida über Toronto, Kanada nach München eingeflogen. Die Flug-Transportbedingungen wurden bis auf die Zwischenlandung als optimal eingestuft. *Crotaphytus* gilt, wegen der extremen Klimabedingungen des Heimatbiotops in dieser Jahreszeit, als immunsupprimiert und labil. In der Verum-Gruppe betrug die Tag7-Mortalität 6%, in der Kontrollgruppe 23%; dieses Ergebnis war nicht signifikant. Der Ausgangs-RFS der beiden Vergleichsgruppen differierte nicht signifikant. Der Tag7-RFS unterschied sich schließlich mit 0,77 Punkten signifikant zugunsten der PIND-AVI-Gruppe.

Tabelle 27: Transporthistorie und Ergebnisse *Physignathus cocincinus* S14.

Abflug Ort Datum Zeit	Ankunft Ort Datum Zeit	Herkunft: Wildfang	Tierzahl gesamt: 1574
Hanoi/ Vietnam via Bangkok/ Thailand 21.06.2004 9:00	München 22.06.2004 21:00 Transportdauer: 41 h	Transport-Verpackung: 5	Tierzahl Spezies: 100
		Transport-Umstände: 4	Spezies Charakter: stabil

S14	21.7.04			<i>Physignathus cocincinus</i>				L; V+W
	Tag 0			Tag 7				Bemerkungen
A	1	15	3	0	3,6			↔M: 12-37 g ØM: 22,4 g
				0				
0	0	14	3	3	3			
				0				
Statistik:								
ΔMortalität(Tag7): p = 0,0583 nicht signifikant ; ΔRFS(Tag0): p = 0,3754 nicht signifikant ; ΔRFS(Tag7): p = 0,2053 nicht signifikant ;								

Physignathus-cocincinus-Jungtiere wurden aus Hanoi, Vietnam, nach einer Zwischenlandung in Bangkok, Thailand innerhalb 41h nach München eingeflogen. Die Transport-Verhältnisse wurden als beinahe optimal eingestuft und die Speziescharakteristik stabil bewertet. Der Tag0-RFS betrug in den Vergleichs-Gruppen jeweils 3 und unterschied sich nicht signifikant. Die Tag-7-Mortalität differierte nicht signifikant: allerdings betrug sie in der Verum-Gruppe 0% in der Kontrollgruppe 21%. Der Tag-7-RFS unterschied sich um 0,6 Punkte zugunsten der PIND-AVI-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

4 Diskussion

Eine wirksame und verträgliche Immunregulation bei Reptilien, insbesondere der initialen, paraspezifischen Komponenten, gewinnt im Zusammenhang mit der besonderen, weil ektothermen Dynamik des Reptilien-Immunsystems, vor dem Hintergrund einer zunehmenden kommerziellen Nutzung (auch als Nahrungsmittel) und der Gefahren, die dabei für Reptil und Mensch entstehen, eine besondere Bedeutung.

4.1 Besprechung der Studienergebnisse

Die Studie umfasste 493 Import-Reptilien mit 12 Arten aus 5 Kontinenten, an denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Paramunitätsinducers PIND-AVI überprüft wurde. Import-Reptilien sind in der gesamten Prozesskette vom Fang über den vielstufigen lokalen Transport und die lokale Unterbringung bis zum internationalen Transport, Grosshandelsaufenthalt, Versand, Einzelhandelsaufenthalt und schließlich der Unterbringung im Terrarium des Endkunden einer Vielzahl unterschiedlicher Stressoren ausgesetzt, die immunsupprimierende Stressantworten provozieren. Gleichzeitig steigt der Infektionsdruck in den immunsupprimierten Gruppen durch Crowding und wechselseitiges Aufschaukeln der Erregerdichte. Die Präexportmortalität ist deutlich höher als die Postexport-Mortalität beim Grosshandel (28, 90). In beiden Fällen ist anzunehmen, dass ein Großteil der Todesfälle auf Infektionskrankheiten und Stoffwechselfdysregulationen zurückzuführen ist. Die potentiellen Stressoren sind in Tabelle 28 aufgelistet.

Tabelle 28: Mögliche Fang-, Transport- und Haltungs-Stressoren nach Stressorenfeldern gegliedert.

Stressorenfelder	Einzel-Stressoren
Klimatisieren	Nichtkompensierbare Hitze, Kälte, Zugluft, fehlende Belüftung, zu niedrige und zu hohe Luftfeuchtigkeit, Nässe, Trockenheit
Verletzen	Mikro- und Makro-Traumen beim Einfangen, bei gedrängter Unterbringung durch Bisse, Kratzer; Quetschungen, Verbrennungen, Erfrierungen, Stöße
Gruppieren	Psychosozialer Druck durch unterschiedliche Geschlechter, Grösse und Spezies auf engem Raum; infektiöser Druck durch Crowding und falsches Gruppieren unterschiedlicher Spezies.
Ernähren	Nahrungsmangel, Nahrungsumstellung, falsche Nahrung, Wassermangel und schlechte Wasserqualität
Beleuchten	Falsche Lichtfarbe, UV-B Mangel, falsche Rhythmik, Überstrahlung, Verbrennung
Hygiene	Laienbehandlung, toxische und falsch konzentrierte Chemikalien, mangelhafte und seltene Reinigung oder seltener Austausch von Einrichtungen
Jahreszeit	Abrupter Wechsel der natürlichen Rhythmik
Einrichten	Ungeeignetes, traumatisierendes und inkorporierbares Substrat; mangelnde konstruktive Festigkeit; toxische Ausdünstungen, fehlende Verstecke
Bemessen	Behältnisse fallweise zu gross oder zu klein und falsch proportioniert

Die **Verträglichkeit** des Inducers PIND-AVI gelöst in AMPUWA® konnte bei allen geimpften Reptilien-Spezies bestätigt werden. Im Verlauf der Studie wurde bei intramuskulärer Applikation von 0,1 ml Volumen keine einzige nachteilige lokale oder systemische Reaktion beobachtet. Die lokale Schwellung unmittelbar nach Injektion war schon binnen 24 h nicht mehr feststellbar und eine lokomotorische Beeinträchtigung konnte selbst unmittelbar nach der Injektion nicht verifiziert werden. Auch die 0,5-ml-Anwendung bei den grösseren *Sauromalus obesus* oder die intraabdominale Anwendung bei *Graptemys-kohnii*-Schlüpflingen mit 0,05 ml wurde problemlos vertragen (siehe Tabelle 20, Seite 90 und Tabelle 22, Seite 92).

Mögliche systemische Nachteile des Inducers und der Applikationsprozesse im Beobachtungszeitraum von 7-15 Tagen sind mit $p < 0,05$ unwahrscheinlich. Die Applikationsgruppen performierten quantitativ und in der Signifikanz niemals ungünstiger als die Kontrollgruppen. Dieses Bild ergibt sich auch nach Wiederholungs-Injektion von 0,1 ml PIND-AVI im Abstand von 24 h. Selbst bei nicht-signifikanten Gruppenunterschieden waren die Indikatoren der Verum-Gruppen immer günstiger, so dass ein langfristiger Nachteil für die Injektionsgruppen in diesem Zeitraum ausgeschlossen werden kann (siehe Tabelle 12 bis Tabelle 27, Seite 80 bis 97). Die Osmolarität des fertigen Inducers wird entscheidend durch das verwendete Lösungsmittel beeinflusst. Eine Verdünnung mit AMPUWA® führt zu einer nahezu reizlosen isotonischen Lösung und ist deshalb einer Verdünnung mit isotonischer Kochsalzlösung vorzuziehen. Das osmotische Potential des Lyophilisats in Kombination mit einer physiologischen NaCl-Lösung würde zu einer hypertonen, reizenden Formulierung führen.

Für den Nachweis der **Wirksamkeit** des Inducers PIND-AVI war ein möglichst signifikanter Unterschied der Indikatoren in den relativ kurzen Beobachtungszeiträumen wichtig. Der Indikator 7-Tage- oder 14-Tage-Mortalität setzte Gruppen voraus, die tatsächlich eine hohe Sterblichkeit innerhalb dieses Zeitraumes entwickeln. Besonders betroffen waren *Agama-agama*-Importe (S1 und S6). Hier unterschieden sich bei 131 Individuen (nach Doppel-Injektion) Verum- und Kontrollgruppen signifikant nicht nur nach einer Woche, sondern auch noch nach 2 Wochen (siehe Tabelle 14, Seite 84 und Tabelle 19, Seite 89). Bei der nah verwandten Art *Agama atricollis* (S10) war nach einmaliger Injektion kein statistischer Unterschied feststellbar, dennoch lag die Mortalität der Kontrollgruppe dreimal so hoch wie die der Inducer-Gruppe. Die Ursachen der statistischen Insignifikanz liegen eventuell in der niedrigen Tierzahl von je 10 Agamen und dem Verzicht auf eine Doppelinjektion (siehe Tabelle 23, Seite 93). Ein signifikanter Mortalitäts-Unterschied konnte z.B. bei der Studiengruppe *Acanthosaura capra* auch nach Einmal-Injektion beobachtet werden, allerdings bei doppelt so grosser Probandenzahl wie bei *Agama atricollis* (siehe Tabelle 24, Seite 94).

Bei den Gruppen *Crotaphytus collaris* (S13) und *Physignathus cocincinus* (S14) wurde das Signifikanzniveau mit $p = 0,0631$ bzw. $p = 0,0583$ für den Tag7-Mortalitätsunterschied knapp verfehlt. Der Tag7-Mortalitätsunterschied differierte mit 6% zu 23% quantitativ zugunsten der PIND-AVI Gruppe erheblich. Die Mortalität der jeweiligen Kontrollgruppen lag allerdings mit 23,3% bzw. 21,4% auch absolut niedriger als bei den Agama-Gruppen (S1 und S6) mit 50% bzw. 43% und hat möglicherweise gerade deswegen den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds erschwert (siehe Tabelle 26, Seite 96 und Tabelle 27, Seite 97). Einen Sonderfall stellt Studiengruppe S12 mit 24 *Iguana iguana* dar, bei der ausnahmsweise keine Zufallsgruppen verglichen wurden. Die PIND-AVI-Gruppe war strahlungsgeschädigt, hatte ein geringeres Gewicht, und es war eine hohe Mortalität zu erwarten. Sie wurde einer gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Mit $p = 0,1316$ war der potentielle und eigentlich zu erwartende Tag7-Mortalitätsunterschied zugunsten der Kontrollgruppe nach der Behandlung mit PIND-AVI nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 25, Seite 95). In S13 mit 61 *Crotaphytus collaris* verstarben in der Kontrollgruppe 5 Tiere mehr als in der Verum-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings zu klein, um eine statistische Signifikanz zu kalkulieren (siehe Tabelle 26, Seite 96).

Mit einem gewissen Interesse müssen die Hautpusteln und -Geschwüre bei *Acanthosaura capra* (S2 und S11) betrachtet werden. Sie wurden zunächst beiläufig dokumentiert; ihre Kausa ist noch nicht abgeklärt, sie erwiesen sich jedoch als wichtiger Indikator zum Nachweis einer prompten Wirkung von PIND-AVI bei dieser Spezies. Waren in S2 am Tag 0 bei 11 von 39 Tieren, über beide Gruppen gleichmäßig verteilt, Hautgeschwüre zu diagnostizieren, so waren bei der Verum-Gruppe am Tag7 nur 2 Tiere (und die waren am Abheilen), bei der Kontrollgruppe dagegen 11 Tiere mit geschwürigen Hautveränderungen zu beobachten. Der Unterschied bezüglich dieses Indikators war hoch signifikant (siehe Tabelle 15, Seite 85). In einem zweiten "Anlauf" bei dieser Tierart in S11 waren am Tag 0 keine Hautgeschwüre festzustellen. Am Tag 7 hatten jedoch 6 von 13 verbliebenen Kontrollgruppen-Tieren besagte Geschwüre, und 6 Tiere waren verstorben. In der Inducer-Gruppe hingegen war kein Tier verstorben und

keine Geschwüre zu beobachten. Der Unterschied zwischen den S11-Gruppen war für die beiden Indikatoren Tag7-Mortalität und Tag7-Geschwüre zugunsten der Injektionsgruppe hoch signifikant (siehe Tabelle 24, Seite 94). In der Literatur ließen sich keine Hinweise auf eine kausale Krankheitsursache mit derartigen Hautveränderungen bei *Acanthosaura capra* finden. Sie wird jedoch zu einem Schlüsselfaktor für den weiteren Import dieser an sich interessanten und leicht zu pflegenden Art. Liegt hinter dieser Symptomatik ein mikrobielles Geschehen, so könnte gerade die immunregulierende Wirkung von PIND-AVI den günstigen Einfluss auf diese "*Acanthosaura capra* –Pocken" erklären.

Fallweise, für prospektiv stabile Gruppen wurde der für diese Studie entwickelte RFS (siehe 3.1.6) zur Wirksamkeits-Bewertung des Inducers PIND-AVI herangezogen. Bei S2, S5 und S13 mit 120 Echsen war der Tag7-Unterschied des RFS signifikant. In S2 und S5 mit 59 *Acanthosaura capra* und *Callisaurus draconoides* lag der Vorteil mit 3,66 und 2,52 bzw. 4,00 und 2,89 RFS bei den Verum-Gruppen. In beiden Studiengruppen war die Mortalität niedrig – es verstarben von 59 Echsen insgesamt 3 Individuen (siehe Tabelle 15, Seite 85 und Tabelle 18, Seite 88). In S13 mit 61 *Crotaphytus collaris* verstarben in der Kontrollgruppe 5 Tiere mehr als in der Verum-Gruppe. Dieser Unterschied konnte nicht als statistisch signifikant verbucht werden, allerdings behielten die Injektionstiere nach einer Woche ihren Tag0-RFS bei, während die Kontrollgruppen-Tiere im Durchschnitt 1,33 RFS-Punkte signifikant verloren (siehe Tabelle 26, Seite 96). Das gleiche gilt für S14 mit *Physignathus cocincinus*, wo in der Kontrollgruppe 3 von 14 Tieren verstarben und der Tag7-RFS der Inducer-Gruppe um 0,6 Punkte anstieg. Diese beiden Ergebnisse waren nicht signifikant (siehe Tabelle 27, Seite 97). Dieser RFS-Vorteil und -Anstieg in den Verum-Gruppen ist umso erstaunlicher, wenn man mit gutem Grund davon ausgeht, dass in den Kontrollgruppen wahrscheinlich die Tiere mit dem schlechtesten RFS verstorben sind. Eine längere Beobachtungszeit und eine grössere Probandenzahl hätte die Verhältnisse möglicherweise noch klarer aufzeigen können.

In S3 und S4 mit 62 *Basilliscus vittatus* und *Sceloporus variabilis* ließ sich nach Einmal-Injektion kein 7-Tage-Todesfall feststellen. Die Gruppen unterschieden

sich auch bezüglich des Indikators Tag7-RFS nicht signifikant (siehe Tabelle 16, Seite 86 und Tabelle 17, Seite 87). Möglicherweise hatte bei diesen Gruppen eine Woche nicht ausgereicht, um einen RFS-Unterschied statistisch-signifikant erkennbar werden zu lassen. Andererseits deuten die hohen RFS-Werte und die Vitalität der Tiere auf ein optimal reguliertes Zytokin-Netzwerk hin, dass folglich durch PIND-AVI nicht zu steigern war.

Die Studiengruppen S13 und S14 sind zusätzlich hilfreich: Sie bestätigen, dass die Verteilung der Tiere durch zufälliges Herausnehmen aus den Kunststoffboxen, tatsächlich auch zu einer zufälligen Verteilung der Probandengruppen führt. In beiden Fällen wurde am Tag 0 eine RFS-Bewertung durchgeführt, und zwischen den geteilten Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied der Tag0-RFS-Mittelwerte festgestellt (siehe Tabelle 26, Seite 96 und Tabelle 27, Seite 97). Insgesamt erwies sich der Indikator RFS in dieser Studie als tragfähiges, praktikables, adspektorisches Diagnostikum zur Fitness-Bewertung von Reptilien-Gruppen.

Die beobachteten Vorteile der PIND-AVI-Gruppen könnten neben einer Wirkung des Inducers auch andere Ursachen haben. Ist die Tag0-Verteilung der Gruppen nicht zufällig, werden die Tag7-Ergebnisse verzerrt. Bei der beschriebenen Verteilungs-Methode sollte sich allerdings dann in irgendeiner der Einzelstudien eine Verschiebung der Indikatoren zugunsten der Kontrollgruppe ergeben haben. Dies war kein einziges Mal der Fall. Die Stichproben-Kontrolle auf zufällige Verteilung mit dem Tag0-RFS bestätigte darüberhinaus exemplarisch keinen signifikanten Unterschied der Ausgangsgruppen (siehe Tabelle 26, Seite 96 und Tabelle 27, Seite 97). Ferner könnten die Terrarien und ihre Ausstattung eine Gruppe günstiger beeinflusst haben. Dieser Einfluss wurde dadurch ausgeschaltet, dass die Parameter Einrichtung, Beleuchtung, Grösse und Besatzdichte für die Vergleichsgruppen einheitlich gehalten wurden. Weiterhin wäre als dritter Einwand eine einseitige Bevorzugung der Verum-Injektions-Gruppen durch das Pflegepersonal möglich gewesen. Die beteiligten Mitarbeiter wussten jedoch bis zum Abschluss der Untersuchung nicht, welche Gruppen mit Inducer behandelt worden waren. Auch die RFS-Bewertung wurde vom

Betriebsleiter durchgeführt, ohne dass er über den Injektions-Status der Gruppen informiert war. Es ist also anzunehmen, dass die Applikation des Inducers die festgestellten Vorteile für die Verum-Gruppen verursacht hat.

Ob Doppel-Injektionen zusätzliche Vorteile erbringen, lässt sich nach den vorliegenden Daten nicht belegen. So schnitten die Doppel-Injektionsgruppen in keinem Fall schlechter ab als die Kontrollgruppen. Es ergab sich aber auch kein offensichtlicher Vorteil, selbst wenn man die Gruppen S13 und S14 wegen ihres knappen Verfehlens der Signifikanz doch den signifikanten Gruppen zuordnen würde (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Gegenüberstellung der p-Werte der Doppel- und Einfach-Injektionsgruppen

Gruppen typ	Anzahl Gruppen	L/S		Msig +	Msig -	Hgsig+	Hgsig-	RFSsig+	RFSsig -
Inducer Doppel Injektion	4	L	3	S1 S6	S2	S2		S2	
		S	1		S3				S3
Inducer Einmal Injektion	8	L	5	S11 S12 (S13) (S14)	S10	S11		S13	S14
		S	3		S4 S5 S8			S5	S4 S8

Legende zu Tabelle 29: Anzahl-Gruppen: Anzahl der untersuchten Gruppenpaare; Gruppencharakter L/S: L = labil, S = stabil; Msig + / Msig - : Mortalität signifikanter/ nichtsignifikanter Unterschied; HGsig+/ HGsig- : Hautgeschwüre signifikanter/ nichtsignifikanter Unterschied; RFSsig+/RFSsig- : RFS signifikanter/ nichtsignifikanter Unterschied; in Klammern: Signifikanz knapp verfehlt. S12 = der signifikanten Gruppe zugeordnet, weil Verum-Gruppe an Tag0 gegenüber Kontrollgruppe stark benachteiligt war und Tag7-Gruppen-Unterschied nicht mehr signifikant war.

Subsummiert man die Ergebnisse, ergibt sich folgendes Bild: Die Gesamtmortalität bei labilen Gruppen betrug für PIND-AVI-Gruppen 9%, diejenige der Kontrollgruppen 30%. Der Tag7-RFS der PIND-AVI-Gruppen war 3,58, dementsprechend 2,87 für die Kontrollgruppen. Der Prozentsatz der *Acanthosaura capra* mit Hautgeschwüren am Kontrolltag7 lag in den PIND-AVI-Gruppen bei 5%, in den Kontrollgruppen bei 52%.

Auf welche Art und Weise die Inducer-Injektionen gewirkt haben, ist aus der vorangegangenen Besprechung noch nicht zwingend abzuleiten. Ein nutritiver oder rehydrierender Effekt der Inducerlösung, unspezifischer positiver Reiz durch die Injektion oder die Lösung selbst, Verunreinigung mit Antibiotikum wären denkbare Alternativen zu einem postulierten paramunisierenden bzw. immunregulierenden Wirkungsansatz.

Von 0,1 ml Inducerlösung ist kein nutritiver bzw. rehydrierender Effekt für die Echsen zu erwarten. Die hierzu verwendeten Volumina sind in der therapeutischen Praxis um mindestens Faktor 10 höher. Die Injektion von 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung ist genauso wie AMPUWA®-verdünnte Inducerlösung reizlos. Die Temperatur des Inducers entsprach der Umgebungstemperatur, nachdem er mit AMPUWA® aufgelöst worden war, so dass eine zu kalte Injektionslösung als Reizursache ausscheidet. In VS1 und allen weiteren Versuchen sind darüberhinaus keine dauerhaften lokalen Reaktionen beobachtet worden, die auf einen unspezifischen lokalen Reiz hinweisen. Der Einstich an sich mit einer 0,3 mm Nadel verursachte in keinem Fall eine merkbare Abwehrreaktion. In VS1 und S11 ließ sich kein Vorteil für eine physiologische Kochsalzlösung in den Kontrollgruppen feststellen (siehe Tabelle 12, Seite 80 und Tabelle 24, Seite 94). Das Lyophilisat selbst enthält ausser den attenuierten Tierpockenviren keine pharmakologisch wirksamen Substanzen (siehe 3.1.2.2). In der Literatur wird demgegenüber eine paraspezifische Wirkung des Inducers PIND-AVI bei Mensch und Tier beschrieben. PIND-AVI bewirkt eine optimale Regulation des vernetzten Immunsystems durch Aktivierung der Makrophagen,

NK-Zellen und lymphoretikulären Zellen sowie durch die Bildung, Freisetzung und das Zusammenwirken einer Vielzahl von Zytokinen im Reptilienorganismus (4, 62, 68).

Die praktischen Ergebnisse der Studie lassen folgenden Schluss zu: PIND-AVI ist bei intramuskulärer und intraabdominaler Injektion sehr gut verträglich und hat einen vielfach signifikant günstigen Einfluss auf gestresste Import-Reptilien-Gruppen. Die Daten belegen, dass die Anwendung des Inducers PIND-AVI nicht nur die Mortalität reduziert, sondern auch die Fitness von Reptilien kurzfristig steigern kann und spezifische Krankheitssymptome in kurzer Zeit lindert. Die Wirksamkeit lässt sich durch optimale Regulation des paraspezifischen Immunsystems und konsekutiv der anderen grossen Regulationssysteme des Reptilien-Organismus erklären.

4.2 Das Reptilien-Immunsystem im Kontext

Die Nutzung von Reptilien durch den Menschen ist auch in Mitteleuropa hunderte Jahre alt. Die Quantität der betroffenen Reptilien wird von Aussenstehenden unterschätzt, ihre Empfindlichkeit gegen Mikroben ist beträchtlich und nicht zuletzt gehen von infizierten Reptilien ernste Gefahren für den Menschen aus. In diesem Spannungsfeld sind die Besonderheiten des Reptilien-Immunsystems und die Bedeutung tiermedizinischer Massnahmen zu seiner Regulierung zu betrachten.

Reptilien-Immunsystem – Reptimunsystem:

Die Reptilien befinden sich entwicklungsbiologisch genau am Übergang zwischen niederen und höheren Vertebraten. Die grundsätzliche Architektur des Reptilien-Immunsystems entspricht weitgehend dem der höheren Vertebraten. Es unterscheidet sich aber durch Feinaufbau, Wichtung und Ektothermie erheblich, so dass zur Abgrenzung und Würdigung dieser Umstände von einem **Reptimunsystem** gesprochen werden kann (siehe Kapitel 2.1, ab Seite 7). Dieses ektotherme Reptimunsystem muss zur Verteidigung des Wirtsintegrität zumindest saisonal weitgehend auf paraspezifische Immunantworten allein zurückgreifen. Die Charakteristika des Reptimunsystems und seine Auswirkungen werden in Tabelle 30 zusammengefasst.

Tabelle 30: Zusammenschau der Charakteristika des Reptimunsystems

Abwehr-Charakteristikum	mögliche Auswirkung
paraspezifisches Immunsystem	
mehrere C3-Isotypen-Gen-Loki	funktionelle Beteiligung am Komplementsystem noch unklar; breitere Wirksamkeit der Kaskade auch bei ungünstigen Temperaturen denkbar
Granuloheterogenität der Neutrophilen	funktionaler Unterschied noch ungeklärt; unterschiedliche Wirksamkeit bei unterschiedlichen Temperaturen denkbar
Stabilität der Monozyten und Granulozyten unabhängig von Saison und Corticosteroiden	Aufrechterhaltung paraspezifischer Abwehrleistungen auch unter ungünstigen Umweltbedingungen möglich
spezifisches Immunsystem	
Immunglobulin Y	Gelenkige Brücke zwischen Fab und Fc fehlt; geringere "Geschmeidigkeit" und Wirksamkeit als IgG
IgY(Δ Fc)	Fehlende Opsonierungsfähigkeit
geringe Isotypenzahl	Geringes Reaktionsrepertoire
Keine Lymphknoten und "Germinal Centers"	eingeschränkte Affinitätsreifung und geringe Affinität
ektotherme Immunodynamik	
Funktionelle Temperaturtoleranz von Lysozym, Komplementfaktoren und Zytokinen	Temperatur-Unabhängigkeit von Regulations- und Abwehrproteinen des paraspezifischen Systems
Corticosteroid-Reaktion als Stressantwort auf diurnale und saisonale Temperaturextreme	Reduzierung zunächst der humoralen, dann der zellulären spezifischen Immunreaktionen
Temperaturabhängige Verzögerung und Trägheit spezifischer Immunantworten	grosse Abhängigkeit von paraspezifischen Überbrückungsreaktionen
Temperaturabhängige Dynamik der Keimflora	Beeinflussung des Infektionsmusters durch Saison
Energieverbrauch höher bei Betonung paraspezifischer Immunantworten	Ressourcenreserven durch Ektothermie tolerieren paraspezifisch-lastige Antworten

Handel und Nutzung:

Das Zusammenleben der Reptilien mit den Menschen wird in Tabelle 31 beispielhaft quantifiziert und vermittelt einen Eindruck vom "Volumen" der Mensch-Reptil-Interaktion.

Tabelle 31: einige Zahlen zur "quantitativen" Beziehung von Reptilien und Menschen

Thema	Zahlen	Literatur
Handel mit <i>Emys orbicularis</i> als Fastenspeise von Ostmitteleuropa in die Katholikengegenden	"Viele" Wagenladungen voll im 18. Jahrhundert	217
<i>Alligator mississippiensis</i> Farmproduktion Louisiana	105 000 Tiere im Jahr 1991	143
Wildfänge von <i>Chrysemys picta</i> in Minnesota von lizenzierten Fallenstellern für den Labor- und Zoofachhandel	68 852 Tiere im Jahr 1998	10
Cites Exportquote Togo für <i>Python regius</i> ranched	52500 Tiere im Jahr 2002	76
Exportproduktion von <i>Trachemys-scripta-elegans</i> -Schlüpflingen in Louisiana für den asiatischen Markt	ca. 10 000 000 Tiere/ Jahr in den 90er Jahren	83
Mitglieder DGHT	ca. 8500 im Jahr 2003	190
Fachtierärzte für Reptilien im deutschsprachigen Raum	ca. 150 im Jahr 2004	43
Giftschlangen und Riesenschlangen in deutschen Haushalten	ca. 300 000	198
Präexport Mortalität bei Chamäleons aus Madagaskar; Dosenschildkröten aus USA	Bis 50%	28, 90

Parasiten, Bakterien und Viren bei Reptilien:

Anders als ihre äussere, abweisend-schuppige Robustheit vielfach suggeriert, sind Reptilien nicht per se resistenter gegen Mikroben als andere Tierklassen. Die Reptilienparasiten und Bakterien spielten in der Reptilienmedizin zunächst subjektiv als Krankheitsursachen jahrelang die grösste Rolle. Heute werden allerdings Viren dank verbesserter Labortechniken zunehmend als alleinige Auslöser schwerer Krankheiten erkannt. Ferner werden in neuerer Zeit immer mehr Viren entdeckt, die im Sinne von infektiösen Faktorenkrankheiten zusammen mit Bakterien und ungünstigen Umweltbedingungen das Krankheitsbild bestimmen. Die Bedeutung der Viren wird bis heute unterschätzt (2, 71). Den Stellenwert von Parasiten, Bakterien und Viren bei Reptilien geben die Tabelle 32 und die Tabelle 33 (61) beispielhaft wieder. Bemerkenswert ist das bisherige Fehlen eines Nachweises von Pockenviren bei Schlangen und Schildkröten. Gerade bei der entwicklungsgeschichtlichen Nähe von Echsen und Schlangen sollte ein zukünftiger Nachweis wahrscheinlich sein.

Tabelle 32: Ausgewählte Häufigkeiten von pathogenen Parasiten und Bakterien bei Sektionsreptilien.

Nachgewiesene Pathogene	Prozent des Untersuchungsgutes	Literatur
Eine Bakterienart (gesamtes Sektionsgut)	66,5%	225
	74,1%	98
Mindestens zwei Bakterienarten (gesamtes Sektionsgut)	50%	225, 98
Parasiten (gesamtes Sektionsgut)	24,3%	225
	49,8%	98
Parasiten bei Schlangen	60,1%	98

Tabelle 33: bisher identifizierte Viren bei Reptilien

DNA Viren	Eidechsen	Schlangen	Schildkröten	Krokodile
Parvoviridae	+	+		
Iridoviridae	+	+	+	
Poxviridae	+			+
Herpesviridae	+	+	+	
Adenoviridae	+	+		+
Polyomaviridae	+		+	
RNA Viren	XXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXX
Orthomyxoviridae				
Paramyxoviridae	+	+	+	
Rhabdoviridae	+			
Bunyaviridae			+	
Retroviridae		+	+	+ (141)
Coronaviridae				
Caliciviridae		+		
Togaviridae	+	+	+	
Picornaviridae		+		
Nodaviridae				
Flaviviridae	+	+	+	+ (204)
Reoviridae	+	+		

Zooanthroponosen und Anthropozoonosen:

Gehen von Tieren infektiöse Gefahren für Menschen aus spricht man von Zooanthroponosen (151). Die bislang bekannteste und am besten untersuchte Reptilien-Zooanthroponose ist die Salmonellose. Sie wird in den USA als "reptile associated salmonellosis" oder "turtle associated salmonellosis" bezeichnet (31). Die Ergebnisse der grundlegenden Arbeiten (7, 120) basieren allerdings auf fragwürdigen Hochrechnungen und möglicherweise wird die Gefahr überschätzt (69, 160). Nichtsdestoweniger wurden von dieser Tierklasse bisher 189 verschiedene Salmonellen-Arten isoliert. In Deutschland fand das Veterinär-Untersuchungsamt Detmold 1997 bei 25% der untersuchten Reptilien-Proben Salmonellen; bei Schlangen sogar in 40% der Proben.. Beteiligt waren auch seltene Salmonellen-Subtypen, deren Gefahrenpotential für den Menschen noch unbekannt ist. In vielen Fällen ist der Befall mit diesen, für den Menschen potentiell gefährlichen Keimen bei den Reptilien selbst symptomfrei (23). Die Dunkelziffer der Reptilien-Salmonellenträger dürfte sehr hoch liegen: MITCHELL et al. (2000) untersuchten *Iguana iguana* auf Salmonellen. Angewendet wurden drei Verfahren: kultureller Nachweis, PCR, ELISA und es stellte sich heraus, dass PCR die zuverlässigste Methode war. Wäre nur der kulturelle Nachweis geführt worden, so wären 30 - 45% der Tiere falsch-negativ klassifiziert worden. Es empfiehlt sich also sicherheitshalber eine Kombination von Nachweisverfahren anzuwenden, beispielsweise kultureller Nachweis und PCR (163). Reptilien-Salmonellen stellen somit möglicherweise eine bedeutende Infektionsgefahr für eine darüberhinaus zunehmend immunsupprimierte Menschenbevölkerung dar.

Gehen andererseits direkt oder indirekt Infektionsgefahren vom Menschen für Reptilien aus spricht man von Anthropozoonosen. Nach bisherigen Befunden werden z.B. Influenza A-Viren, Enteroviren, Caliciviren, Reoviren, Togaviren, Adenoviren und Herpesviren vom Menschen auf Reptilien, die in Haushalten leben, übertragen (MAYR 2004, persönliche Mitteilung). Falsche Haltung, mangelnde Hygiene und Crowding führen zu schweren Infektionskrankheiten bei

Reptilien, die indirekt aber letztlich menschenverursacht sind. In diesem Sinne müssen auch haltungsprovozierte Infektionskrankheiten bei Reptilien als Anthroozoonosen bezeichnet werden (151).

4.3 Ausblick

Diese Studie hat die günstige Wirkung von PIND-AVI auf das paraspezifische Immunsystem von Reptilien bestätigt. Für die Zukunft wäre ein noch direkterer Nachweis der immunregulierenden Wirkung von Paramunitätsinducern bei dieser Tierklasse wünschenswert. Sowohl unter Feld- als auch unter Laborbedingungen ist der "PHA-skin-swelling-test" zum quantitativen Nachweis zellulärer Immunreaktionen denkbar. Als "toe-web-test", ursprünglich bei Vögeln eingesetzt, wird er derzeit für eine kritische Überprüfung der "immunocompetence handicap hypothesis" (ICHH) bei *Amblyrhynchus cristatus*, verwendet (21, 22; siehe Abbildung 18). Um verstärkt Blutparameter zu nutzen, die eine günstige Beeinflussung des Immunsystems bestätigen, könnte gerade bei kleinen Reptilien auch die schonende und stressfreie Blutgewinnung mit Raubwanzen hilfreich sein, die derzeit bei Warmblütern getestet wird (246).

Abbildung 18: Praktische Anwendung des "toe-web-test" bei *Amblyrhynchus cristatus*



Der vielfältige bisherige erfolgreiche Einsatz von Paramunitätsinducern auf der Basis attenuierter Tierpockenviren bei endothermen Tieren und Mensch, lässt sich nach dieser Studie auch auf die ektothermen Reptilien übertragen. Dies hat besondere Bedeutung für die Reptilienmedizin, da es für diese "minor species"-Tierklasse keine speziell entwickelten und zugelassenen Arzneimittel oder gar wirksame Biologika gibt. Eine erhebliche veterinärmedizinische Bedeutung haben z.B. heute schon virale Infektionskrankheiten bei Landschildkröten (Herpes-Virus, Rhinitis-Stomatitis-Komplex) und bei Meeresschildkröten (Papilloma-Virus; Fibropapillomatose-Komplex) oder Mykoplasmeninfektionen bei Farm-Krokodilen gewonnen. In diesen Fällen spielen neben dem Artenschutz auch grosse kommerzielle Interessen eine Rolle (124, 134, 234). Veterinärmedizin, die sich mit der Erforschung und Bekämpfung von Wildtierkrankheiten bei Naturschutz- und Nachzucht-Projekten gefährdeter Wildtier-Arten beschäftigt, wurde schon mindestens seit den 60er Jahren von Bernhard Grzimek praktiziert. Diese Fach-Disziplin, neuerdings in der amerikanischen Literatur als "conservation medicine" bezeichnet, wurde auch bei Reptilien, insbesondere bei Meeresschildkröten-Projekten, relevant (1). "Reptile-Farming" und "Reptile-Ranching" für die Nahrungsmittel- und Rohstoffversorgung entwickelt sich zu einem Milliardenmarkt. Die Professionalisierung betrifft insbesondere Grüne Leguane in Mittel- und Südamerika, Krokodile in Amerika, Südafrika, Asien und Australien und Wasserschildkröten im Südosten der USA und in Ostasien (11, 50, 83, 193). Der Versuch, Reptilien durch spezifische Impfungen in diesem Umfeld zu schützen ist bisher gescheitert (z.B. gegen Herpes- und Papilloma-Virus-Infektionen bei Schildkröten oder gegen Mycoplasma-Infektionen bei Krokodilen: Marschang, Aguirre, Myburgh persönliche Mitteilung 2004). Die alleinige oder kombinierte Anwendung von Paramunitätsinducern und spezifischen Impfstoff-Formulierungen wäre ein denkbarer Ansatz für die Zukunft. Darüberhinaus eignen sich Inducer auf der Basis attenuierter Tierpockenviren für eine weite Palette von speziellen Reptilien-Indikationen (siehe Tabelle 34) und bereichern die Möglichkeiten in der terraristischen-, "conservation"- und "production"-Reptilienmedizin und erweitern

die medikamentellen Perspektiven in der "preventive reptile medicine" (PRM) über die Beratung und das Monitoring hinaus.

Tabelle 34: Denkbare Anwendungsgebiete für Paramunitätsinducer bei Reptilien

Prophylaktische Indikationen bei Reptilien	Therapeutische Indikationen bei Reptilien
Schnelle Aktivierung des paraspezifischen Immunsystems bei Schlüpflingen/ Neugeborenen, Adulten und geriatrischen Reptilien-Patienten	Infektionskrankheiten, infektiöse Faktorenkrankheiten, Parasitosen, Intoxikationen, Endotoxikosen
Vor zu erwartenden Stresssituationen allgemein	Immunschwäche und Verletzungen
Nach Fang; vor und nach Transport, Verkauf, Umgruppierung, Ausstellung	Chronische, rezidivierende Erkrankungen
Vor und bei akuter Infektionsgefahr, ungünstigen Rahmenbedingungen, nach technischen Ausfällen	Unterstützende Tumorthherapie
Vor und nach Hibernation, Aestivation, Paarungszeit, Eiablage, Häutung, Futterumstellung	Rekonvaleszenz
In Verbindung mit Impfungen	Insektizid-, Desinfektions- und Antibiotkatherapie
Vor und bei ungünstiger Futtermittellversorgung	Stoffwechselerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie
Zur Verlängerung der Lebenserwartung	Chronische Hauterkrankungen
Vor und bei chirurgischer Intervention und iatrogenen Manipulationen	Bei Technopathien und Wundinfektionen; zur Vermeidung von Heilungskomplikationen

5 Zusammenfassung

Diese Studie konnte die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Paramunitätsinducers PIND-AVI, hergestellt auf der Basis des attenuierten Tierpockenvirus HP-1, bei Importreptilien und damit auch erstmals bei ektothermen Vertebraten bestätigen. Die Feldstudie umfasste 493 Reptilien und 12 Reptilien-Arten eines deutschen Importeurs. Die Gruppen wurden nach den Grundsätzen der zufälligen Zuteilung aufgeteilt und anonymisiert bewertet. In allen Fällen konnte eine lokale und systemische Verträglichkeit bei den PIND-AVI-Gruppen sowohl nach intramuskulärer als auch intraabdominaler Applikation konstatiert werden. In den Beobachtungszeiträumen (7 bis 18 Tage) zeigten die PIND-AVI-Gruppen signifikante Vorteile bezüglich Mortalität, Reptilien-Fitness-Score (RFS) und der Abheilung von Hautgeschwüren unbekannter Genese. Die Gesamtmortalität (labile Gruppen) betrug für PIND-AVI-Gruppen 9%, diejenige der Kontrollgruppen 30%. Der Tag7-RFS der PIND-AVI-Gruppen belief sich auf 3,58 bzw. 2,87 für die Kontrollgruppen. Der Prozentsatz der *Acanthosaura capra* mit Hautgeschwüren am Kontrolltag 7 lag in den PIND-AVI-Gruppen bei 5%, in den Kontrollgruppen bei 52%. Eine unspezifische Reizwirkung konnte ausgeschlossen werden und eine Wirkung des Paramunitätsinducers PIND-AVI im Sinne einer optimalen Regulierung des paraspezifischen Immunsystems muss für Reptilien postuliert werden. Kommerzielle, private und artenschützerische Unternehmungen die Reptilien betreffen, gewinnen an Bedeutung. Vor diesem Hintergrund ist der unschädliche, prophylaktische und therapeutische, tiermedizinische Einsatz von PIND-AVI zur Verbesserung dieser Prozesse zu empfehlen. Da die Entwicklung von immunoregulativen und spezifischen Biologika speziell für diese ektothermen "minor species" außer Sicht ist, ergeben sich mit dem Paramunitätsinducer PIND-AVI neue Perspektiven zur positiven Beeinflussung des immuno-neuro-endokrinen Netzwerks bei Reptilien.

6 Summary

Compatibility and effectiveness of the paramunity inducer PIND-AVI in imported reptiles.

This study confirmed compatibility and effectiveness of the paramunity inducer PIND-AVI, derived from the attenuated animal pox virus stem HP-1, in imported reptiles and hence in ectothermic vertebrates for the first time. This field study comprised 493 reptiles with 12 species in a German import-export operation. Groups were randomized and anonymized and in all cases local and systemic compatibility of PIND-AVI injected groups (intramuscular or intraabdominal) could be stated. Within the short observation periods (7 to 18 days) inducer groups showed significant advantages concerning mortality, reptile fitness score (RFS) and skin ulcers of yet unknown genesis. Total mortality (unstable groups), day7 RFS and percentage of day7 skin ulcers (*Acanthosaura capra*) for PIND-AVI and control groups added up to 9% and 30%, 3.58 and 2.87, 5% and 52%, respectively. Unspecific stimulus could be excluded and the capacity of the paramunity inducer PIND-AVI to optimally regulate the paraspecific (innate) immune system has to be postulated. Against the background of growing private, commercial and conservation reptile operations, the demand for safe preventive and therapeutic veterinary approach for process improvement becomes important. As the development of immunoregulative drugs and specific vaccines, especially for those "minor species" is out of sight, there are many perspectives with PIND-AVI to positively influence the immuno-neuro-endocrine network of reptiles.

7 Literaturverzeichnis

- 1 AGUIRRE A. A., OSTFELD R. S., TABOR G. M., HOUSE C., PEARL M. C. (2002)
Conservation Medicine: Ecological Health in Practice
Oxford University Press, New York
- 2 AHNE W. (1977)
Viren bei Reptilien
In: Krankheiten der Reptilien (Hrsg.: Reichenbach-Klinke H.-H.) Gustav - Fischer - Verlag,
2.Aufl., Stuttgart
- 3 AHNE W. (1994)
Evidence for the early appearance of interleukins and tumor necrosis factor in the phylogenesis
of vertebrates
Immunol Today. 1994 Mar, 15(3), 137
- 4 AHNE W., MAYR A. (1997)
Poxvirus preparation CONPIND initiates production of the major inflammatory mediators IL-1
alpha and TNF-alpha in human whole blood and in blood mononuclear cell cultures
Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1997 Feb, 20(2), 139-45
- 5 ALLEMAN A. R., JACOBSON E. R., RASKIN R. E. (1992)
Morphologic and cytochemical characteristics of blood cells from the desert tortoise (*Gopherus
agassizii*)
Am J Vet Res 53, 1645-1651
- 6 ALLEMAN A. R., JACOBSON E. R., RASKIN R. E. (1999)
Morphologic, cytochemical staining, and ultrastructural characteristics of blood cells from eastern
diamondback rattlesnakes (*Crotalus adamanteus*)
Am J Vet Res. 1999 Apr, 60(4), 507-14
- 7 ALTMAN R., GORMAN J. C., BERNHARDT L. L., GOLDFIELD M. (1972)
Turtle-associated salmonellosis. II. The relationship of pet turtles to salmonellosis in children in

-
- New Jersey
Am J Epidemiol. 1972 Jun, 95(6), 518-20
- 8 AMBROSIUS H. (1976)
Immunoglobulins and antibody production in reptiles
In: Comparative immunology (Hrsg.: Marchalonis J. J.) Blackwell Scientific Publications, Oxford, United Kingdom, 298-334
- 9 ANDREAS E. M., AMBROSIUS H. (1989)
Surface immunoglobulin on lymphocytes of the tortoise *Agrionemys horsfieldii*
Dev Comp Immunol. 1989 Spring, 13(2), 167-75
- 10 ANONYM (2002)
Export quotas for specimens of species included in the CITES appendices for 2002
URL: www.cites.org/common/quotas/2002/latest.pdf (aufgerufen am 22. 3. 2004)
- 11 ANONYM (O. J.)
China Turtle
URL: <http://zhangjian.ebigchina.com/> (aufgerufen am 22. 3. 2004)
- 12 ASCHAFFENBURG R., BLAKE C. C., DICKIE H. M., GAYEN S. K., KEEGAN R., SEN A. (1980)
The crystal structure of tortoise egg-white lysozyme at 6 Å resolution
Biochim Biophys Acta. 1980 Sep 23, 625(1), 64-71
- 13 AZEVEDO A., LUNARDI L. O. (2003)
Cytochemical characterization of eosinophilic leukocytes circulating in the blood of the turtle (*Chrysemys dorbignii*)
Acta Histochem. 2003, 105(1), 99-105
- 14 BADIR N., AFIFI A., EL RIDI R. (1981)
Cell-mediated immunity in the gecko, *Tarentola annularis*
Folia Biol (Praha). 1981, 27(1), 28-36
- 15 BARTL S., BAISH M., WEISSMAN I. L., DIAZ M. (2003)

Did the Molecules of Adaptive Immunity Evolve from the Innate Immune System?

Integrative and Comparative Biology 2003 43, 338-346

16 BAXBY D. (1999)

Edward Jenner's Inquiry; a bicentenary analysis

Vaccine. 1999 Jan 28, 17(4), 301-7

17 BAZHANOV A. N. (1976)

Evolutionary transformations of the esophageal lining in vertebrates and man in light of the theory of phylembryogenesis

Arkh Anat Gistol Embriol. 1976 Oct, 71(10), 61-7

18 BENNETT A. F. (1981)

Exercise performance of reptiles

Adv Vet Sci Comp Med. 1994, 38B, 113-38

19 BENNETT A. F., DAWSON W. R. (1976)

Metabolism

in: Biology of the Reptilia (Hrsg.: Gans C. und Dawson W.R.) New York, Academic Press, 127-223

20 BERCZI I., Gorczynski R.M. (2001)

Neuroimmune Biology-An Introduction

In: Vol.1:New Foundation of Biology (Hrsg.: Berczi I., Szentivanyi A.) Elsevier Science B. V., ISBN: 044450754X, 1-46

21 BERGER S., MARTIN L., WIKELSKI M., ROMERO L., KALKO E., VITOUSEK M., RÖDL T. (2004)

Corticosterone, but not testosterone, suppresses immune activity in territorial Galápagos marine iguanas

Noch unveröffentlicht URL: <http://www.biologie.uni-ulm.de/bio3/sberger/sberger.htm> (aufgerufen am 26. 5. 2004)

22 BERGER S., MARTIN L., RÖDL T., VITOUSEK M. N., ROMERO L. M., WIKELSKI M., KALKO E. K. V. (2003)

-
- Immune function, steroid hormones, and male reproductive strategies in the Galápagos marine iguana (*Amblyrhynchus cristatus*)
Animal Behavior Society annual meeting, Boise, ID, USA, (Poster) July 2003 URL:
www.animalbehavior.org/ABS/program (aufgerufen am 12. 4. 2004)
- 23 BLAHAK S. (2000)
Infektionskrankheiten der Reptilien unter besonderer Berücksichtigung der Zoonosen - Ein Überblick für die Praxis
Praktischer Tierarzt 81: 2, 113-26
- 24 BORYSENKO M.(1969)
The maturation of the capacity to reject skin allografts and xenografts in the snapping turtle, *Chelydra serpentina*
J Exp Zool. 1969 Mar, 170(3), 359-64
- 25 BORYSENKO M.(1969)
Skin allograft and xenograft rejection in the snapping turtle, *Chelydra serpentina*
J Exp Zool. 1969 Mar, 170(3), 341-58
- 26 BORYSENKO M.(1970)
Transplantation immunity in Reptilia
Transplant. Proc. 2, 299-306, zitiert nach Cooper et al. (1985)
- 27 BORYSENKO M., TULIPAN P. (1973)
The graft-versus-host reaction in the snapping turtle *Chelydra serpentina*
Transplantation. 1973 Nov, 16(5), 496-504
- 28 BRADY L., GRIFFITHS R. (1999)
Status assess Chamaeleons in Madagascar
IUCN Species Commission Wildlife Trade (ed.), Cambridge
- 29 CAPRA F. (1995)
The Santiago Theory of Cognition The Immune System Our Second Brain
lecture at Schumacher College, published in Resurgence 178. URL:
<http://www.geocities.com/combussem/CAPRA4.HTM> (aufgerufen am 11. 12. 2003)

-
- 30 CATÃO-DIAS J. L., SINHORINI I. L. (1999)
Influence of low environmental temperature on inflammation in bullfrog
Vet. Res. Anim. Sci. vol.36 n.2 São Paulo 1999
- 31 CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) (2004)
Reptile-associated salmonellosis—selected states, 1998-2002
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003 Dec 12, 52(49), 1206-9
- 32 CHARTRAND S.L., LITMAN G. W., LAPOINTE N., GOOD R. A., FROMMEL D. (1971)
The evolution of the immune response. XII. The immunoglobulins of the turtle
J Immunol. 1971 Jul, 107(1), 1-11
- 33 CHATTERJEE N., BANERJEE K. K., SEN A. (1983)
Difference between tortoise and hen lysozymes in the mode of association with N-acetyl D-glucosamine as revealed by proton magnetic resonance spectroscopy
FEBS Lett. 1983 Aug 8, 159(1-2), 171-4
- 34 COE J. E., LEONG D., PORTIS J. L., THOMAS L. A. (1976)
Immune response in the garter snake (*Thamnophis ordinoides*)
Immunology. 1976 Sep, 31(3), 417-24
- 35 COHEN N., BORYSENKO M. (1970)
Acute and chronic graft rejection: Possible phylogeny of transplantation antigens
Transplant. Proc. 2, 333-336
- 36 COOPER E. L. (2002)
Comparative Immunology
Current Pharmaceutical Design, 2002, 8, 99-110
- 37 COOPER E. L., KLEMPAU A. E., ZAPATA A. G. (1985)
Reptilian Immunity
In: Biology of Reptilia, 14. Development (Hrsg.: Gans A.C., Billett C., Maderson P.P.) John Wiley

-
- and Sons, New York, 601-78
- 38 COPE R. B., FABACHER D. L., LIESKE C., MILLER C. A. (2001)
Resistance of a lizard (the green anole, *Anolis carolinensis*; Polychridae) to ultraviolet radiation-induced immunosuppression
Photochem Photobiol. 2001 Jul, 74(1), 46-54
- 39 CUCHENS M. A., CLEM L. W. (1979)
Phylogeny of lymphocyte heterogeneity. IV. Evidence for T-like and B-like cells in reptiles
Developmental and Comparative Immunology 3, 465-75
- 40 D'AOUST J. Y., DALEY E., CROZIER M., SEWELL A. M. (1990)
Pet turtles: a continuing international threat to public health
Am J Epidemiol. 1990 Aug, 132(2), 233-8
- 41 DAVID T., KIRKPATRICK D. T. (1992)
The Matamata
Reptile & Amphibian Magazine, September/October, 1992
- 42 DECKER J. M. (2004)
Immunology Tutorials
URL: <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/tutorials.html> (aufgerufen am 26.3.2004)
- 43 DGHT HOMEPAGE (2004)
Reptilientierärzte
URL: <http://www.dght.de/amphrep/tiergesundheit/tieraerzte.htm> (aufgerufen am 26.3.2004)
- 44 DILGER W. (2004)
Das Immunsystem im Kontext anderer biologischer Systeme
URL: <http://www.tu-chemnitz.de/informatik/HomePages/KI/scripts/AIS-04-skript3.pdf> (aufgerufen am 22.12.2003)
- 45 DU PASQUIER L. (1982)
Antibody diversity in lower vertebrates - why is it so restricted?

- Nature, 296, 311-313
- 46 DU PASQUIER L., FLAJNIK M. F. (1998)
Origin and evolution of the vertebrate immune system
in W. E. Paul (ed.) Fundamental Immunology 4th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia New-York
pp 605-650
- 47 DUNLAP K. D., CHURCH D. R. (1996)
Interleukin-1 beta reduces daily activity level in male lizards, *Sceloporus occidentalis*
Brain Behav Immun. 1996 Mar, 10(1), 68-73
- 48 EDWARDS S. V., GRAHN M., POTTS W. K. (1995)
Dynamics of Mhc evolution in birds and crocodilians: amplification of class II genes with
degenerate primers
Mol Ecol. 1995 Dec, 4(6), 719-29
- 49 EICHINGER D. (2001)
A Role for a Galactose Lectin and Its Ligands During Encystment of *Entamoeba*
The Journal of Eukaryotic Microbiology Volume: 48 Issue: 1, 17-21
- 50 EILERS K., KOOPS W., UDO H., VAN KEULEN H., NOORDHUIZEN J. (2002)
Analysis of iguana farming systems in Nicaragua, Costa Rica and Panama
Interciencia 27: 599-606 URL: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0378-18442002001100004&script=sci_arttext (aufgerufen am 16. 6. 2004)
- 51 EL DARWISH I., WAHBY A. F., EL RIDI R. (1987)
Role of adherent cells in immune responses of the snake, *Spalerosophis diadema*
Dev. Comp. Immunol. 11, 456
- 52 EL DEEB S., EL RIDI R., BADIR N. (1980)
Effect of seasonal and temperature changes on humoral response of *Eumeces schneideri*
(Reptilia, Sauria, Scincidae)
Dev Comp Immunol. 1980 Fall, 4(4), 753-8

-
- 53 EL DEEB S., EL RIDI R., ZADA S. (1986)
The development of lymphocytes with T- or B-membrane determinants in the lizard embryo
Dev Comp Immunol. 1986 Summer, 10(3), 353-64
- 54 EL DEEB S., SAAD A. H. (1987)
Ontogeny of con A responsiveness and mixed leucocyte reactivity in the lizard, *Chalcides ocellatus*
Dev Comp Immunol. 1987 Summer, 11(3), 595-604
- 55 EL RIDI M., EL DEEB S., ZADA S. (1981)
The gut associated-lymphoepithelial tissue (GALT) of lizards and snakes
In: Aspects of Developmental and Comparative Immunology-I (Hrsg. Solomon), Pergamon Press, Oxford, 233-9
- 56 EL RIDI R., BADIR N., EL ROUBY S. (1981)
Effect of seasonal variations on the immune system of the snake, *Psammophis schokari*
J. Exp. Zool. 216, 357-365
- 57 EL RIDI R., MANSOUR M., ZADA S. (1991)
Immunoglobulins of the snake *Psammophis sibilans*. Studies using a monoclonal antibody
Immunobiology. 1991 Dec, 184(1), 1-13
- 58 EL RIDI R., WAHBY A. F., SAAD A. H., SOLIMAN M. A. (1987)
Concanavalin A responsiveness and interleukin 2 production in the snake *Spalerosophis diadema*
Immunobiology. 1987 Mar, 174(2), 177-89
- 59 EL RIDI R., ZADA S., AFIFI A., EL DEEB S., EL ROUBY S., FARAG M., SAAD A. H. (1988)
Cyclic changes in the differentiation of lymphoid cells in reptiles
Cell Differ. 1988 Jun, 24(1), 1-8
- 60 ELSE P. L., HULBERT A. J. (1981)
Comparison of the "mammal machine" and the "reptile machine": energy production
Am J Physiol. 1981 Jan, 240(1), R3-9

-
- 61 ESSBAUER S., AHNE W. (2001)
Viruses of lower vertebrates
J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2001 Aug, 48(6), 403-75
- 62 FACHINGER V., SCHLAPP T., STRUBE W., SCHMEER N., SAALMULLER A. (2000)
Poxvirus-induced immunostimulating effects on porcine leukocytes
J Virol. 2000 Sep, 74(17), 7943-51
- 63 FARAG M. A. (1987)
A contribution to the study of the major histocompatibility complex in snakes
PHD Thesis, Faculty of Science, Cairo University, zitiert nach El Ridi et al. (1988)
- 64 FARAG M. A., EL RIDI R. (1985)
Mixed leucocyte reaction (MLR) in the snake *Psammophis sibilans*
Immunology. 1985 May, 55(1), 173-81
- 65 FARAG M. A., EL RIDI R. (1986)
Proliferative responses of snake lymphocytes to concanavalin A
Dev Comp Immunol. 1986 Fall, 10(4), 561-9
- 66 FARAG MA, EL RIDI R. (1990)
Functional markers of the major histocompatibility gene complex of snakes
Eur J Immunol. 1990 Sep, 20(9), 2029-33
- 67 FLAJNIK M. F. (2002)
COMPARATIVE ANALYSES OF IMMUNOGLOBULIN GENES: SURPRISES AND PORTENTS
Nature Reviews Immunology 2, 688 -698 (2002)
- 68 FÖRSTER R., WOLF G., MAYR A. (1994)
Highly attenuated poxviruses induce functional priming of neutrophils in vitro
Arch Virol 136, 219-226

-
- 69 FRANK W. (1986)
Hygienische Probleme bei der Heimtierhaltung in der Bundesrepublik Deutschland
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [B]. 1986 Dec, 183(2-3), 274-303
- 70 FRYE F. L. (1991)
Hematology as applied to clinical reptile medicine
In: Reptile care. An atlas of diseases and treatments (Hrsg.: Frye F. L.) T.H.F. Publications Inc., Neptune City, N.J.
- 71 FRYE F. L. (1991)
Infectious Diseases
In: Reptile care. An atlas of diseases and treatments (Hrsg.: Frye F. L.) T.H.F. Publications Inc., Neptune City, N.J.
- 72 FRYE F. L. (1991)
Biomedical and surgical aspects of captive reptile husbandry Vol. I
In: Krieger Publishing Company, Malabar, Florida
- 73 FUJITA T. (2002)
Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity
Nat Rev Immunol. 2002 May, 2(5):346-53 oder URL: http://www.biology.kyushu-u.ac.jp/~kawabata/NRI_V2P346.pdf (aufgerufen am 16. 6. 2004)
- 74 FUJITA T., MATSUSHITA M., ENDO Y. (2004)
The lectin-complement pathway--its role in innate immunity and evolution
Immunol Rev. 2004 Apr, 198, 185-202
- 75 GALABOV A. S. (1981)
Induction and characterization of tortoise interferon
Methods Enzymol 1981, 78, 196-208
- 76 GAMBLE T., SIMONS A. M. (2003)
THE COMMERCIAL HARVEST OF PAINTED TURTLES IN MINNESOTA
URL: files.dnr.state.mn.us/ecological_services/

- nongame/projects/consgrant_reports/2003_gamble_signed.pdf (aufgerufen am 16. 6. 2004)
- 77 GARNER M. M., HOMER B. L., JACOBSON E. R., RASKIN R. E., HALL B. J., WEIS W. A., BERRY K. H. (1996)
Staining and morphologic features of bone marrow hematopoietic cells in desert tortoises (*Gopherus agassizii*)
Am J Vet Res 57, 1608-15
- 78 GAYEN S. K., SOM S., SINHA N. K., SEN A. (1977)
Lysozyme in egg whites of tortoises and turtle. Purification and properties of egg white lysozyme of *Trionyx gangeticus* Cuvier
Arch Biochem Biophys. 1977 Oct, 183(2), 432-42
- 79 GELLERT M. (1997)
Recent advances in understanding V(D)J recombination
Adv Immunol 64, 39-64
- 80 GHERARDI E. (2004)
Immunology Course
Medical School, University of Pavia, URL: <http://webmed.unipv.it/immunology/index.html>
(aufgerufen am 14. 5. 2004)
- 81 GILLOOLY J. F., BROWN J. H., WEST G. B., SAVAGE V. M., CHARNOV E. L. (2001)
Effects of size and temperature on metabolic rate
Science. 2001 Sep 21, 293(5538), 2248-51
- 82 GRAWUNDER U., WEST R. B., LIBER M. R. (1998)
Antigen receptor gene rearrangement
Curr Opin Immunol 10, 172-80
- 83 GREG L. C. (2000)
Pet Turtle Production
Southern Regional Aquaculture Center, SRAC Publication No. 439 URL:
srac.tamu.edu/439fs.pdf (aufgerufen am 12. 3. 2004)

-
- 84 GROSSBERGER D., PARHAM P. (1992)
Reptilian class I major histocompatibility complex genes reveal conserved elements in class I structure
Immunogenetics. 1992, 36(3), 166-74
- 85 Guerrero J.M., Reiter R.J. (2002)
Melatonin-immune system relationships
Curr Top Med Chem. 2002 Feb, 2(2), 167-79
- 86 GUILLETTE L. J., CREE A., ROONEY A. A. (1995)
Biology of stress: interactions with reproduction, immunology and intermediary metabolism
In: Health and Welfare of Captive Reptiles (Hrsg: WARWICK C., FRYE F. L., MURPHY J. B.), Chapman & Hall, London
- 87 HADGE D. (1985)
Evolution of the immunoglobulins
Allerg Immunol (Leipz). 1985, 31(4), 231-43
- 88 HADGE D., AMBROSIUS H. (1984)
Evolution of low molecular weight immunoglobulins--IV. IgY-like immunoglobulins of birds, reptiles and amphibians, precursors of mammalian IgA
Mol Immunol. 1984 Aug 21(8), 699-707
- 89 HALLERMANN J. (2004)
THE EMBL REPTILE DATABASE
Peter Uetz and EMBL Heidelberg URL: <http://www.reptile-database.org> (aufgerufen am 12. 2. 2004)
- 90 HARDING J.H. (1993)
Exploitation of turtles for the pet Trade
Tortuga Gazette 29(6), 9-10
- 91 HERBST L. H., KLEIN P. A. (1995)
Monoclonal antibodies for the measurement of class-specific antibody responses in the green turtle, *Chelonia mydas*

-
- Vet Immunol Immunopathol. 1995 Jun, 46(3-4), 317-35
- 92 HUSSEIN M. F., BADIR N., EL-RIDI R., AKEF M. (1978)
Differential effect on seasonal variation on lymphoid tissue of the lizard, *Chalcides ocellatus*
Dev Comp Immunol. 1978 Apr, 2(2), 297-309
- 93 HUSSEIN M. F., BADIR N., EL-RIDI R., AKEF M. (1978)
Effect of seasonal variation on lymphoid tissues of the lizards, *Mabuya quinquetaeniata* Licht.
and *Uromastix aegyptia* Forsk
Dev Comp Immunol. 1978 Jul, 2(3), 469-78
- 94 HUSSEIN M. F., BADIR N., EL-RIDI R., EL-DEEB S. (1979)
Effect of splenectomy on the humoral immune response in the lizard, *Scincus scincus*
Experientia. 1979 Jul 15, 35(7), 869-70
- 95 INGRAM G. A. (1980)
Substances involved in the natural resistance of fish to infection
J. Fish. Biol., 16, 23–60
- 96 INGRAM G. A., MOLYNEUX D. H. (1983)
The humoral immune response of the spiny-tailed agamid lizard (*Agama caudospinosum*) to
injection with *Leishmania agamae* promastigotes
Vet Immunol Immunopathol. 1983 May, 4(4), 479-91
- 97 INGRAM G. A., MOLYNEUX D. H. (1984)
Responses of European green lizards *Lacerta viridis* following administration of *Leishmania*
agamae promastigotes
Vet Parasitol. 1984 Dec, 17(1), 1-15
- 98 IPPEN R., SCHRÖDER H.D. (1977)
Zu den Erkrankungen der Reptilien
Erkrankungen der Zootiere XIX. Int. Symposium Poznan 1977, 15-29
- 99 ISAACS A, LINDENMANN J. (1957)

- Virus interference. I. The interferon
Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957 Sep 12, 147(927), 258-67
- 100 IWATA A., IWASE T., OGURA Y., TAKAHASHI T., MATSUMOTO N., YOSHIDA T., KAMEI N., KOBAYASHI K., MESTECKY J., MORO I. (2002)
Cloning and expression of the turtle (*Trachemys scripta*) immunoglobulin joining (J)-chain cDNA
Immunogenetics. 2002 Oct, 54(7), 513-9
- 101 JACQUES A., GAUTHIER J. A., LAURIN M (2004)
Tree of Life Web Project Amniota
URL: [Http://tolweb.org/tree?group=Amniota](http://tolweb.org/tree?group=Amniota) (aufgerufen am 10. 3. 2004)
- 102 JAQUES F.A. (1963)
Blood coagulation and anticoagulant mechanisms in the turtle *Pseudemys elegans*
Comp. Biochem. Physiol. 9, 241 - 249
- 103 JURD R. D., DORITIS A. (1977)
Antibody-dependent cellular cytotoxicity in poikilotherms
Dev Comp Immunol. 1977 Oct, 1(4), 341-52
- 104 KAISER G.E. (2003)
THE INNATE IMMUNE SYSTEM B. ANATOMICAL BARRIERS, MECHANICAL REMOVAL,
AND BACTERIAL ANTAGONISM BY NORMAL FLORA
URL: <http://www.cat.cc.md.us/courses/bio141/lecguid/unit2/innate/anatbar.html> (aufgerufen am 30. 7. 2004)
- 105 KANCHANAPANGKA S., YOUNGPRAPAKORN P., PIPATPANUKUL K., KROBPAN S., KONGTHAWORN N. (1999)
Differentiation of Crocodylian Granulocytes : Using Histochemical Techniques
URL: http://pioneer.netserv.chula.ac.th/~ksumolya/Croc_1999.htm (aufgerufen am 30. 7. 2004)
- 106 KAUFMAN J., SKJOEDT K., SALOMONSEN J. (1990)
The MHC molecules of nonmammalian vertebrates
Immunol Rev. 1990 Feb, 113, 83-117

-
- 107 KAWAKAMI M., IHARA I., IHARA S., SUZUKI A., FUKUI K. (1984)
A group of bactericidal factors conserved by vertebrates for more than 300 million years
J Immunol. 1984 May, 132(5), 2578-81
- 108 KLEIN J. (1991)
Phagozyten-vermittelte Abwehrreaktionen
In: Immunologie, Übers. von Reinhold E. Schmidt (Leitung), 1. Aufl.. - Weinheim , Original:
Immunology, 328-66
- 109 Kliger C. A., Gehad A. E., Hulet R. M., Roush W. B., Lillehoj H. S. Mashaly M. M. (2000)
Effects of photoperiod and melatonin on lymphocyte activities in male broiler chickens
Poult Sci. 2000 Jan, 79(1), 18-25
- 110 KLIMOVICH V.B. (2002)
Actual Problems of Evolutionary Immunology
Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology, September 2002, vol. 38, iss. 5, 562-74
- 111 KNOTKOVÁ Z., DOUBEK J., KNOTEK Z., HÁJKOVÁ P. (2002)
Blood Cell Morphology and Plasma Biochemistry in Russian Tortoises (*Agrionemys horsfieldi*)
ACTA VET. BRNO 2002, 71, 191-198
- 112 KÖLLE P. (2004)
Reptilien Blutparameter
In: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin (Hrsg.: Kraft W., Dürr, U., Ulrich M.), Schattauer
Verlag Stuttgart, New York, 7. Auflage (in Druck)
- 113 KÖLLE P., HOFFMANN R. (1996)
Blutparameter als Hilfe in der Diagnostik von Reptilienkrankheiten
Tierärztl Praxis 1996, 4, 402-6
- 114 KOPPENHEFFER T. L. (1987)
Serum complement systems of ectothermic vertebrates

Developmental and Comparative immunology, v.11, 279-86

- 115 KOTWAL G. J. (2000)
Poxviral mimicry of complement and chemokine system components: what's the end game?
Immunol Today. 2000 May, 21(5), 242-8
- 116 KROESE F. G., LECETA J., DOPP E. A., HERRAEZ M. P., NIEUWENHUIS P., ZAPATA A. (1985)
Dendritic immune complex trapping cells in the spleen of the snake, *Python reticulatus*
Dev Comp Immunol. 1985 Fall, 9(4), 641-52
- 117 KUBALEK S. (2000)
Untersuchungen zur Blutgerinnung beim Grünen Leguan (*Iguana iguana*)
Diss. med. vet., Hannover, URL: http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/kubaleks_2000.pdf
(aufgerufen am 14. 1. 2004)
- 118 KUMAR S., MITNIK C., VALENTE G., FLOYD-SMITH G. (2000)
Expansion and molecular evolution of the interferon-induced 2'-5' oligoadenylate synthetase gene family
Mol Biol Evol. 2000 May, 17(5), 738-750
- 119 KUO M. M., LANE R. S., GICLAS P. C. (2000)
A comparative study of mammalian and reptilian alternative pathway of complement-mediated killing of the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*)
J Parasitol. 2000 Dec, 86(6), 1223-8
- 120 LAMM S. H., TAYLOR JR. A., GANGAROSA E. J., ANDERSON H. W., YOUNG W., CLARK M. H., BRUCE A. R. (1972)
Turtle-associated salmonellosis. I. An estimation of the magnitude of the problem in the United States, 1970-1971
Am J Epidemiol. 1972 Jun, 95(6), 511-7
- 121 LANCE V. A., ELSEY R. M. (1999)
Hormonal and metabolic responses of juvenile alligators to cold shock
J Exp Zool 283, 566-572

-
- 122 LANCE V. A., GRUMBLES J. S., ROSTAL D. C. (2001)
Sex differences in plasma corticosterone in desert tortoises, *Gopherus agassizii*, during the reproductive cycle
J Exp Zool. 2001 Apr 15, 289(5), 285-9
- 123 LANCE V. A., ROSTAL D. C. (2001)
Stress, Corticosterone and Testosterone in Male Desert Tortoises
26th Annual Meeting and Symposium of the Desert Tortoise Council, March 16-18, 2001 URL:
<http://www.deserttortoise.org/abstract/abstracts2001/2001abs22.html> (aufgerufen am 15. 6. 2004)
- 124 LANGE H., HERBST W., WIECHERT J. M., SCHLIESSER T. (1989)
Elektronenmikroskopischer Nachweis von Herpesviren bei einem Massensterben von griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*) und Vierzehenschildkröten (*Agrionemys horsfieldii*)
Tierarztl Prax. 1989, 17(3), 319-21
- 125 LAWRENCE K. (1987)
Mortality of Mediterranean Tortoises (*Testudo graeca* and *Testudo hermanni*) in Pet Shops Prior to Sale
Br. Vet. J., 143, 367 ff
- 126 LECETA J., VILLENA A., RAZQUIN B., FONFRIA J., ZAPATA A. (1984)
Interdigitating cells in the thymus of the turtle *Mauremys caspica*. Possible relationships to macrophages
Cell Tissue Res. 1984, 238(2), 381-5
- 127 LECETA J., ZAPATA A. (1985)
Seasonal changes in the thymus and spleen of the turtle, *Mauremys caspica*. A morphometrical, light microscopical study
Dev Comp Immunol. 1985 Fall, 9(4), 653-68
- 128 LESLIE G. A., CLEM L. W. (1972)
Phylogeny of immunoglobulin structure and function. VI. 17S, 7.5S and 5.7S anti-DNP of the turtle, *Pseudamys scripta*
J Immunol. 1972 Jun, 108(6), 1656-64

-
- 129 LEWIS J. H. (1996)
Comparative hemostasis in vertebrates
Plenum Press, New York
- 130 LEWIS J., MAHMOUD I. Y., KLICKA J.(1989)
Seasonal fluctuations in the plasma concentrations of progesterone and oestradiol-17 beta in the female snapping turtle (*Chelydra serpentina*)
J Endocrinol. 1979 Jan, 80(1), 127-31
- 131 LIM B. C., MCARDLE H. J., MORGAN E. H. (1987)
Transferrin-receptor interaction and iron uptake by reticulocytes of vertebrate animals, a comparative study
J Comp Physiol [B]. 1987, 157(3), 363-71
- 132 LITMAN G. W., ANDERSON M. K., RAST J. P. (1999)
Evolution of antigen binding receptors
Annu Rev Immunol. 1999, 17, 109-47
- 133 LONGENECKER B. M., MOSMANN T. R. (1980)
Natural antibodies to chicken MHC antigens are present in mice, rats, humans, alligators and allogeneic chickens
Immunogenetics. 1980, 11(3), 293-302
- 134 LU Y., WANG Y., YU Q., AGUIRRE A. A., BALAZS G. H., NERURKAR V. R., YANAGIHARA R. (2000)
Detection of herpesviral sequences in tissues of green turtles with fibropapilloma by polymerase chain reaction
Arch Virol. 2000, 145(9), 1885-93
- 135 LYNCH N. J., ROSCHER S., HARTUNG T., MORATH S., MATSUSHITA M., MAENNEL D. N., KURAYA M., FUJITA T., SCHWAEBLE W. J. (2004)
L-ficolin specifically binds to lipoteichoic acid, a cell wall constituent of Gram-positive bacteria, and activates the lectin pathway of complement
J Immunol. 2004 Jan 15, 172(2), 1198-202

-
- 136 MAHMOUD I. Y., LICHT P. (1997)
Seasonal changes in gonadal activity and the effects of stress on reproductive hormones in the common snapping turtle, *Chelydra serpentina*
Gen Comp Endocrinol. 1997 Sep, 107(3), 359-72
- 137 MANICKASUNDARI M., PITCHAPPAN R. M. (1987)
Characteristics of heterologous anti lizard (*Calotes versicolor*) thymocyte serum which identify the functions of thymus-derived cell lineage
Dev Comp Immunol. 1987 Summer, 11(3), 605-12
- 138 MANICKASUNDARI M., SELVARAJ P., PITCHAPPAN R. (1984)
Studies on T-cells of the lizard, *Calotes versicolor*: adherent and non-adherent populations of the spleen
Dev Comp Immunol. 1984 Spring, 8(2), 367-74
- 139 MAO S. H., DESSAUER H. C., CHEN B. Y. (1978)
Fingerprint correspondence of hemoglobins and the relationships of sea snakes
Comp Biochem Physiol B. 1978, 59(4), 353-61
- 140 MARCHALONIS J. J., EALEY E. H., DIENER E. (1969)
Immune response of the Tuatara, *Sphenodon punctatum*
Aust J Exp Biol Med Sci. 1969 Jun, 47(3), 367-80
- 141 MARTIN J., KABAT P., HERNIO E., TRISTEM M. (2002)
Characterization and Complete Nucleotide Sequence of an Unusual Reptilian Retrovirus Recovered from the Order Crocodylia
J. Virol., March 27, 2002, 76(9), 4651 - 4
- 142 MASARU N., SEITA M. (2002)
Evolution of the initiating enzymes of the complement system
Genome Biol. 2002, 3 (1), reviews1001.1-5
- 143 MASSER M. P. (1993)

Alligator Production An Introduction

SRAC Publication No. 230 URL: srac.tamu.edu/230fs.pdf (aufgerufen am 2. 2. 2004)

- 144 MATEO M. R., ROBERTS E. D., ENRIGHT F. M. (1984)
Morphologic, cytochemical, and functional studies of peripheral blood cells of young healthy American alligators (*Alligator mississippiensis*)
Am J Vet Res. 1984 May, 45(5), 1046-53
- 145 MATEO M. R., ROBERTS E. D., ENRIGHT F. M. (1984)
Inflammation induced by subcutaneous turpentine inoculation of young American alligators (*Alligator mississippiensis*)
Am J Vet Res. 1984 Sep, 45(9), 1870-5
- 146 MATHEWS J. H., VORNDAM A. V. (1982)
Interferon-mediated persistent infection of Saint Louis encephalitis virus in a reptilian cell line
J Gen Virol 1982, 61, 177-86
- 147 MAYR A. (1957)
Observation on local spread of poxvirus in tissue
Science 125, 1043
- 148 MAYR A. (1999)
Geschichtlicher Überblick über die Menschenpocken (Variola), die Eradikation von Variola und den attenuierten Pockenstamm MVA
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 112, 322-328
- 149 MAYR A. (2000)
Paraspezifische Vaccine - Eine neue Art von Impfstoffen zur Regulation von Dysfunktionen in verschiedenen Körpersystemen
Erfahrungsheilkunde (EHK) 49, 591-98
- 150 MAYR A. (2001)
Entwicklung einer nicht immunisierenden, paraspezifischen Vaccine aus attenuierten Pockenviren: Eine neue Art von Vaccinen
Berl Münch Tierarztl Wochenschr. 2001

-
- 151 MAYR A. (2003)
Körpereigene Abwehr
Tierärztliche Umschau 4, 2003
- 152 MAYR A., AHNE W., VILSMEIER B. (1997)
Evaluation of the results of in vitro and ex vivo-in vitro experiments for the assessment of paramunity inducers obtained from pox viruses
Anim. Res. Develop. 45, 7-27
- 153 MAYR A., BÜTTNER M. (1990).
Ecthyma (Orf) virus
In: Virus infections of ruminants (Virus infections of vertebrates, 3) (Hrsg.: Dinter Z., Morein B.), Elsevier, Amsterdam, 33-42
- 154 MAYR A., MAYR B. (1999)
A new concept in prophylaxis and therapy: paramunization by poxvirus inducers
Pesq. Vet. Bras. vol.19 n.3-4 Rio de Janeiro July/Dec. 1999 URL:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X1999000300001&lng=en&nrm=iso&tlng=en (aufgerufen am 14. 6. 2003)
- 155 MAYR A., WITTMANN G. (1956)
Zur Ringzonenbildung in virusinfizierten Geweben
Zbl. Vet. Med. B 3, 219-31
- 156 MCCORMICK V. (1996)
GREEN SEA TURTLES
URL: <http://www.earthtrust.org/wlcurric/turtles.html> (aufgerufen am 30. 7. 2004)
- 157 MCKINNEY E. C., BENTLEY T. B. (1985)
Cell-mediated immune response of *Chelonia mydas*
Dev Comp Immunol. 1985 Summer, 9(3), 445-52
- 158 MCLEOD L. (O. J.)

Salmonella and Reptiles, The Problem and Its Prevention

<http://exoticpets.about.com/cs/reptiles/a/reptsalmonella.htm>, aufgerufen am 30. 7. 2004

- 159 MEAD K. F., BORYSENKO M., FINDLAY S. R. (1983)
Naturally abundant basophils in the snapping turtle, *Chelydra serpentina*, possess cytophilic surface antibody with reaginic function
J Immunol. 1983 Jan, 130(1), 334-40
- 160 MERMIN J., HUTWAGNER L., VUGIA D., SHALLOW S., DAILY P., BENDER J., KOEHLER J., MARCUS R., ANGULO F. J. (2004)
Reptiles, amphibians, and human *Salmonella* infection: a population-based, case-control study
Clin Infect Dis. 2004 Apr 15, 38 Suppl 3, 253-61
- 161 METCHNIKOFF E. (1901)
L'Immunité dans les maladies infectieuses
In: Publier Masson, Paris
- 162 MILLER L. M. (2004)
Lecture notes
URL:
http://www.upei.ca/~lmiller/Lecture_Notes_Inflam_2004/acute%20inflammation%20and%20inflammatory%20cells%20lecture%20notes.doc (aufgerufen am 16. 6. 2004)
- 163 MITCHELL M. A., SHANE S. M. (2000)
Preliminary findings of *Salmonella* spp. in captive green iguanas (*Iguana iguana*) and their environment
Prev Vet Med. 2000 Jun 12, 45(3-4):297-304
- 164 MONAGAS W. R., GATENN JR. R. E. (1983)
Behavioural fever in turtles *Terrapene carolina* and *Chrysemys picta*
Journal of Thermal Biology, 1983, v.8, n.3, 285-8
- 165 MONDAL S., RAI U. (2001)
In vitro effect of temperature on phagocytic and cytotoxic activities of splenic phagocytes of the wall lizard, *Hemidactylus flaviviridis*

-
- Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2001 Jun, 129(2-3), 391-8
- 166 MONDAL S., RAI U. (2002)
In vitro effect of sex steroids on cytotoxic activity of splenic macrophages in wall lizard (*Hemidactylus flaviviridis*)
Gen Comp Endocrinol. 2002 Feb 1, 125(2), 264-71
- 167 MORICI L. A., ELSEY R. M., LANCE V. A. (1997)
Effects of long-term corticosterone implants on growth and immune function in juvenile alligators, *Alligator mississippiensis*
J Exp Zool. 1997 Oct 1, 279(2), 156-62
- 168 MUCHLINSKI A. E. (1985)
The energetic cost of the fever response in three species of ectothermic vertebrates
Comp Biochem Physiol A. 1985, 81(3), 577-9
- 169 MUCHLINSKI A. E., ESTANY A., SALGUERO H. S., TAN G. J., DEA P., FISHER D. L. (1998)
The acute phase response in the Sudan plated lizard, *Gerrhosaurus major*
Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 1998 Jun, 120(2), 339-44
- 170 MUNOZ F. J., DE LA FUENTE M. (2001)
The immune response of thymic cells from the turtle *Mauremys caspica*
J Comp Physiol [B]. 2001 Apr, 171(3), 195-200
- 171 MUNOZ F. J., GALVAN A., LERMA M., DE LA FUENTE M. (2000)
Seasonal changes in peripheral blood leukocyte functions of the turtle *Mauremys caspica* and their relationship with corticosterone, 17-beta-estradiol and testosterone serum levels
Vet Immunol Immunopathol. 2000 Nov 23, 77(1-2), 27-42
- 172 MUSQUERA S., MASSEGU J., PLANAS J. (1976)
Blood proteins in turtles (*Testudo hermanni*, *Emys orbicularis* and *Caretta caretta*)
Comp Biochem Physiol A. 1976, 55(3), 225-30
- 173 NATARAJAN K., MUTHUKKARUPPAN V. R. (1984)

-
- Immunoglobulin classes in the garden lizard, *Calotes versicolor*
Dev Comp Immunol. 1984 Fall, 8(4), 845-54
- 174 NATARAJAN K., MUTHUKKARUPPAN V. R. (1985)
Distribution and ontogeny of B cells in the garden lizard, *Calotes versicolor*
Dev Comp Immunol. 1985 Spring, 9(2), 301-10
- 175 NEGM H., MANSOUR M. H. (1982)
Phylogenesis of lymphocyte diversity. I. Immunoglobulin determinants on the lymphocyte surface of the lizard *Agama stellio*
Dev Comp Immunol. 1982 Summer, 6(3), 519-32
- 176 NEGM H., MANSOUR M. H. (1983)
Phylogenesis of lymphocyte diversity. II. Characterization of *Agama stellio* Ig-negative lymphocytes by a heterologous anti-thymocyte serum
Dev Comp Immunol. 1983 Summer, 7(3), 507-15
- 177 NIETZKE G. (1998)
Terrarientiere 2
Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart
- 178 NONAKA M., MIYAZAWA S. (2002)
Evolution of the initiating enzymes of the complement system
Genome Biol. 2002, 3(1):REVIEWS1001. Epub 2001 Dec 14
- 179 NONAKA M., YAMAGUCHI N., NATSUUME-SAKAI S., TAKAHASHI M. (1981)
The complement system of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). I. Identification of the serum lytic system homologous to mammalian complement
J Immunol. 1981 Apr, 126(4), 1489-94
- 180 OBST F. J., RICHTER K., JACOB U. (1984)
Lexikon der Terraristik und Herpetologie
In: Edition Leipzig, Leipzig

-
- 181 OETTINGER M. A., SCHATZ D. G., GORKA C., BALTIMORE D. (1990)
RAG-1 and RAG-2, adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination
Science. 1990 Jun 22, 248(4962), 1517-23
- 182 OLIVEIRA W., DE MOURA L. L., WEBER R., MATUSHIMA E. ET AL. (1998)
CARACTERISTICAS CITOQUIMICAS MORFOLOGICAS Y ULTRAESTRUCTURALES DE
EOSINOFILOS DE *Caiman crocodilus yacare* (Daudin, 1802) (Reptilia, Crocodilia)
Rev. chil. anat., 1998, vol.16, no.2, 245-254
- 183 OLSSON M., MADSEN T., NORDBY J., WAPSTRA E., UJVARI B., WITTSSELL H. (2003)
Major histocompatibility complex and mate choice in sand lizards
Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2003 Nov 7, 270 Suppl 2, 254-6
- 184 ONDERKA D. K., FINLAYSON M. C. (1985)
Salmonellae and salmonellosis in captive reptiles
Can J Comp Med. 1985 Jul, 49(3):268-70
- 185 ORIGGI F. C. (2004)
Identification and Characterization of the Antigen Presenting Cells' (APC) Receptor CD74 of
Mediterranean and Desert Tortoises: Implications in Diagnostic and Health Assessment
29th Annual Meeting and Symposium of the Desert Tortoise Council, February 2004, 20-23
- 186 OSMAN A., WAHBY A. F., EL RIDI R. (1987)
In vitro immune responsiveness of leukocytes of the lizard *Agama stellio*
Dev. Comp. Immunolog. 11, 457
- 187 PASTOR L. M. (1990)
A morphological study of the tracheal epithelium of the snake *Natrix maura*
J Anat. 1990 Oct, 172, 47-57
- 188 PASTOR L. M., BALLESTA J., CASTELLS M. T., PEREZ-TOMAS R., MADRID J. F., MARIN J.
A. (1988)
A light and electron microscopic study of the epithelium of the extrapulmonary airways of
Mauremys caspica and *Lacerta lepida* (Reptilia)

-
- J Submicrosc Cytol Pathol. 1988 Jan, 20(1), 25-36
- 189 PASTOR L. M., BALLESTA J., HERNANDEZ F., PEREZ-TOMAS R., ZUASTI A., FERRER C. (1987)
A microscopic study of the tracheal epithelium of *Testudo graeca* and *Pseudemys scripta elegans*
J Anat. 1987 Aug, 153, 171-83
- 190 PAULER I. (2004)
Persönliche Mitteilung
Vorstand der DGHT
- 191 PAULESU L., ROMAGNOLI R., MARCHETTI M., CINTORINO M., GHIARA P., GUARINO F. M., GHIARA G. (1995)
Cytokines in the viviparous reproduction of squamate reptiles: interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) and IL-1 beta in placental structures of a skink
Placenta. 1995 Mar, 16(2), 193-205
- 192 PERRY S. F., BAUER A. M., RUSSELL A. P., ALSTON J. T., MALONEY J. E. (1989)
Lungs of the gecko *Rhacodactylus leachianus* (Reptilia: Gekkonidae): a correlative gross anatomical and light and electron microscopic study
J Morphol. 1989 Jan, 199(1), 23-40
- 193 PEUCKER S. (O.J.)
The crocodile industry
URL: <http://www.rirdc.gov.au/pub/handbook/croco.pdf> (aufgerufen am 12. 2. 2004)
- 194 PITCHAPPAN R., MUTHUKKARUPPAN V. (1977)
Thymus-dependent lymphoid regions in the spleen of the lizard, *Calotes versicolor*
J Exp Zool. 1977 Feb, 199(2), 177-88
- 195 POUGH F. H. (1980)
The advantages of ectothermy for tetrapods
The American Naturalist 115, 92-112

-
- 196 POUGH F. H., ANDREWS R. M., CADLE J. E., CRUMP M. L., SAVITZKY A. H., WELLS K. D. (1998)
Herpetology
Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J.
- 197 POUGH F. H., GANS C. (1982)
The vocabulary of reptilian thermoregulation
In: Biology of Reptilia (Hrsg.: Gans C., Pough F. H.) Academic Press, London, United Kingdom, 17-23
- 198 PROWILDLIFE (O. J.)
Exotenhandel
URL: www.prowildlife.de/de/Projekte/Ware_Wildtier/Exotenhandel/exotenhandel.html
(aufgerufen am 16. 6. 2004)
- 199 RABERG L., VESTBERG M., HASSELQUIST D., HOLMDAHL R., SVENSSON E., NILSSON J. A. (2002)
Basal metabolic rate and the evolution of the adaptive immune system
Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2002 Apr 22, 269(1493), 817-21
- 200 RATNOFF O. D. (1987)
The evolution of hemostatic mechanisms
Persp. Biol. Med. 31, 4 - 33
- 201 RATNOFF O. D., ROSENBERG M.J., EVERSON B., EMANUELSON M., TULODZIECKI N. (1990)
Notes on clotting in a Burmese python (*Python molurus bivittatus*)
J. Lab. Clin. Med. 115, 629 - 635
- 202 REMANE A., STORCH V., WELSCH U. (1989)
Tetrapoda
In: Kurzes Lehrbuch der Zoologie (Hrsg.: Remane A., Storch V., Welsch U.) 6. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 511-538
- 203 ROMAGNOLI R., CATENI C., GUARINO F. M., BIGLIARDI E., PAULESU L. R. (2003)

-
- Potential role of interleukin-1 at the peri-ovulation stage in a species of placental viviparous reptile, the three-toed skink, *Chalcides chalcides* (squamata: scincidae)
Reprod Biol Endocrinol. 2003 Sep 18, 1(1), 60
- 204 ROSS P. (2003)
West Nile Virus in American alligators
Crocodile Specialist Group Newsletter 22(2), 23–24
- 205 ROSSI J. V.(1996)
Dermatology
In, Mader DR. Reptile medicine and surgery.W.B. Saunders Company., Philadelphia, 112. 1996
- 206 SAAD A. H. (1989)
Sex-associated differences in the mitogenic responsiveness of snake blood lymphocytes
Dev Comp Immunol. 1989 Summer, 13(3), 225-9
- 207 SAAD A. H., EL RIDI R. (1984)
Mixed leukocyte reaction, graft-versus-host reaction, and skin allograft rejection in the lizard, *Chalcides ocellatus*
Immunobiology. 1984 May, 166(4-5), 484-93
- 208 SAAD A. H., EL RIDI R. (1988)
Endogenous corticosteroids mediate seasonal cyclic changes in immunity of lizards
Immunobiology. 1988 Sep, 177(4-5), 390-403
- 209 SAAD A. H., EL RIDI R., EL DEEB S., SOLIMAN A. W. (1987)
Corticosteroid and immune system in the lizard *Chalcides ocellatus*
In: Developmental and Comparative Immunology (Hrsg.: Cooper E. L., Langlet C., Bierne J.), Alan R. Liss, New York, 141-51
- 210 SAAD A. H., EL RIDI R., EL DEEB S., SOLIMAN M. A. (1986)
Effect of hydrocortisone on immune system of the lizard, *Chalcides ocellatus*. III. Effect on cellular and humoral immune responses
Dev Comp Immunol. 1986 Spring, 10(2), 235-45

-
- 211 SAAD A. H., KHALEK N. A., RIDI R. E. (1990)
Blood testosterone level: a season-dependent factor regulating immune reactivity in lizards
Immunobiology, 180, 184-94
- 212 SAAD A. H., MANSOUR M. H., YAZJI M. E., BADIR N. (1992)
Endogenous testosterone controls humoral immunity in the lizard, *Chalcides ocellatus*
Zool. Sci., 9, 1037-45
- 213 SAAD A. H., SHOUKREY N. (1988)
Sexual dimorphism on the immune responses of the snake, *Psammophis sibilans*
Immunobiology. 1988 Sep, 177(4-5), 404-19
- 214 Saint Girons M. C. (1970)
Morphology of the Circulating Blood Cells
In: *Biology of the Reptilia* (Hrsg.: Gans C., Parson T.), Acad Press, New York, 3:73-91
- 215 SALAKIJ C, SALAKIJ J, APIBAL S, NARKKONG NA, CHANHOME L, ROCHANAPAT N (2002)
Hematology, morphology, cytochemical staining, and ultrastructural characteristics of blood cells in king cobras (*Ophiophagus hannah*)
Vet Clin Pathol. 2002 Sep, 31(3), 116-26
- 216 SANO-MARTINS I. S., DABROWSKI Z., TABAROWSKI Z., WITKOWSKA-PELC E., SPADACCI MORENA D. D., SPODARYK K. (2002)
Haematopoiesis and a new mechanism for the release of mature blood cells from the bone marrow into the circulation in snakes (Ophidia)
Cell Tissue Res. 2002 Oct, 310(1), 67-75. Epub 2002 Aug 21
- 217 SCHNEEWEISS N. (1997)
Fang, Handel und Aussetzung - historische und aktuelle Aspekte des Rückgangs der Europäischen Sumpfschildkröte (*Emys orbicularis* LINNAEUS, 1758) in Brandenburg
NATURSCHUTZ UND LANDSCHAFTSPFLEGE IN BRANDENBURG HEFT 3 URL:
www.herpetopia.de/schne97a.pdf (aufgerufen am 11. 4. 2004)
- 218 SCHROTER M., ROGGENTIN P., HOFMANN J., SPEICHER A., LAUFS R., MACK D. (2004)

-
- Pet snakes as a reservoir for *Salmonella enterica* subsp. *diarizonae* (Serogroup IIIb): a prospective study
Appl Environ Microbiol. 2004 Jan, 70(1), 613-5
- 219 SEKELLICK M. J., FERRANDINO A. F., HOPKINS D. A., MARCUS P. I. (1994)
Chicken interferon gene: cloning, expression, and analysis
J Interferon Res. 1994 Apr, 14(2), 71-9
- 220 SEKINE H., KENJO A., AZUMI K., OHI G., TAKAHASHI M., KASUKAWA R., ICHIKAWA N., NAKATA M., MIZUOCHI T., MATSUSHITA M., ENDO Y., FUJITA T. (2001)
An ancient lectin-dependent complement system in an ascidian: novel lectin isolated from the plasma of the solitary ascidian, *Halocynthia roretzi*
J Immunol. 2001 Oct 15, 167(8), 4504-10
- 221 SHANE S. M., GILBERT R., HARRINGTON K. S. (1990)
Salmonella colonization in commercial pet turtles (*Pseudemys scripta elegans*)
Epidemiol Infect. 1990 Oct, 105(2), 307-16
- 222 SHERIF M., EL RIDI R. (1992)
Natural cytotoxic cell activity in the snake *Psammophis sibilans*
Immunobiology. 1992 Apr, 184(4-5), 348-58
- 223 SHRESTHA R. (2000)
The detection and characterization of interferon-gamma from the Hawaiian green sea turtle (*Chelonia mydas*)
Master of Science Thesis, University of Hawaii at Manoa
- 224 SIDKY Y. A., AUERBACH R. (1968)
Tissue culture analysis of immunological capacity of snapping turtles
J Exp Zool. 1968 Feb, 167(2), 187-96
- 225 SINN A. D. (2004)
Pathologie der Reptilien eine retrospektive Studie
Diss. med. vet., München

-
- 226 SMITH D. A., BARKER I. K., ALLEN O. B. (1988)
The effect of ambient temperature and type of wound on healing of cutaneous wounds in the common garter snake (*Thamnophis sirtalis*)
Can J Vet Res. 1988 Jan, 52(1), 120-8
- 227 SMITH L. C., SHIH C. S., DACHENHAUSEN S. G. (1998)
Coelomocytes express SpBf, a homologue of factor B, the second component in the sea urchin complement system
J Immunol. 1998 Dec 15, 161(12), 6784-93
- 228 STARKEY P. M., BARRETT A. J. (1982)
Evolution of alpha 2-macroglobulin. The demonstration in a variety of vertebrate species of a protein resembling human alpha 2-macroglobulin
Biochem. J. (1982) 205 (91-95)
- 229 STEINMETZ M., PÜTSCH M., BISSCHOPINCK T. (1998)
Untersuchung zur Transportmortalität beim Import von Vögeln and Reptilien nach Deutschland
Bundesamt für Naturschutz (Hrsg.)
- 230 STRAUB J. (2002)
Zur aeroben Bakterienflora von Kornea, Rachen und Kloake vor und nach der Winterruhe von Landschildkröten der Arten *Testudo (T.) hermanni*, *T. graeca*, *T. marginata* und *T. horsfieldii*
Diss. med. vet., Leipzig, URL: <http://lips.informatik.uni-leipzig.de:80/pub/2002-12> (aufgerufen am 16. 2. 2004)
- 231 SUNYER J. O., ZARKADIS I. K., LAMBRIS J. D. (1998)
Complement diversity: a mechanism for generating immune diversity?
Immunol Today. 1998 Nov, 19(11), 519-23
- 232 SUZUKI M. M., SATOH N., NONAKA M. (2002)
C6-like and C3-like molecules from the cephalochordate, amphioxus, suggest a cytolytic complement system in invertebrates
J Mol Evol. 2002 May, 54(5), 671-9

-
- 233 SYPEK J., BORYSENKO M. (1988)
Reptiles
In: Vertebrate blood cells (Hrsg. Rowley A. F., Ratcliffe N. A.) Cambridge University Press, Cambridge, 211-56
- 234 TEIFKE J. P., LOHR C. V., MARSCHANG R. E., OSTERRIEDER N., POSTHAUS H. (2000)
Detection of chelonid herpesvirus DNA by nonradioactive in situ hybridization in tissues from tortoises suffering from stomatitis-rhinitis complex in Europe and North America
Vet Pathol. 2000 Sep, 37(5), 377-85
- 235 TESIK I. (1984)
The ultrastructure of the tracheal epithelium in European common lizard (*Lacerta agilis* L.) and in sand lizard (*Lacerta vivipara* Jacq.)
at Anz. 1984, 155(1-5), 329-40
- 236 TISCHENDORF F. (1985)
On the evolution of the spleen
Experientia. 1985 Feb 15, 41(2), 145-52
- 237 TROIANO J. C., VIDAL J. C., GOULD E.F. ET AL. (2000)
Hematological values of some Bothrops species (Ophidia - Crotalidae) in captivity
J. Venom. Anim. Toxins, 2000, vol.6, no.2, ISSN 0104-7930, 194-204
- 238 TUCUNDUVA M., BORELLI P., SILVA J. R. (2001)
Experimental study of induced inflammation in the Brazilian Boa (*Boa constrictor constrictor*)
J Comp Pathol. 2001 Aug-Oct, 125(2-3), 174-81
- 239 TURCHIN A., HSU E. (1996)
The generation of antibody diversity in the turtle
J Immunol. 1996 May 15, 156(10), 3797-805
- 240 ULSH B. A., CONGDON J. D., HINTON T. G., WHICKER F. W., BEDFORD J. S. (2000)
Culture methods for turtle lymphocytes
Methods Cell Sci. 2000, 22(4), 285-97

-
- 241 VARAS A., TORROBA M., ZAPATA A. G. (1992)
Changes in the thymus and spleen of the turtle *Mauremys caspica* after testosterone injection: a morphometric study
Dev Comp Immunol. 1992 Mar-Jun, 16(2-3), 165-74
- 242 VAUGHN L. K., BERNHEIM H. A., KLUGER M. J. (1972)
Fever in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*
Nature. 1974 Dec 6, 252(5483), 473-4
- 243 VENKATESH B., ERDMANN M. V., BRENNER S. (2001)
Molecular synapomorphies resolve evolutionary relationships of extant jawed vertebrates
Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 September 25, 98 (20), 11382-7
- 244 VOGEL C. W., MULLER-EBERHARD H. J. (1985)
The cobra complement system: II. The membrane attack complex
Dev Comp Immunol. 1985 Spring, 9(2), 327-33
- 245 VOGEL C. W., MULLER-EBERHARD H. J. (1985)
The cobra complement system: I. The alternative pathway of activation
Dev Comp Immunol. 1985 Spring, 9(2), 311-25
- 246 VOIGT C. C., FASSBENDER M., DEHNHARD M., WIBBELT G., JEWGENOW K., HOFER H., SCHAUB G. A. (2004)
Validation of a minimally invasive blood-sampling technique for the analysis of hormones in domestic rabbits, *Oryctolagus cuniculus* (Lagomorpha)
Gen Comp Endocrinol. 2004 Jan 1, 135(1), 100-7
- 247 WARR G. W., MAGOR K. E., HIGGINS D. A. (1995)
IgY: clues to the origins of modern antibodies
Immunol Today. 1995 Aug, 16(8), 392-8
- 248 WETHERALL J. D., TURNER K. J. (1972)
Immune response of the lizard, *Tiliqua rugosa*

-
- Aust J Exp Biol Med Sci. 1972 Feb, 50(1), 79-95
- 249 WIESER O. (2002)
Wahrnehmung und der Einfluß auf das Verhalten - Immunität und Nervensystem
URL: www.uni-klu.ac.at/psy/index.php?cat=d&file=owieser_immunsystem.pdf (aufgerufen am 14. 1. 2004)
- 250 WITZELL H., MADSEN T., WESTERDAHL H., SHINE R., VON SCHANTZ T. (1998)
MHC variation in birds and reptiles
Genetica. 1998-99, 104(3), 301-9
- 251 WORK T. M., BALAZS G. H., RAMEYER R. A., CHANG S. P., BERESTECKY J. (2000)
Assessing humoral and cell-mediated immune response in Hawaiian green turtles, *Chelonia mydas*
Vet Immunol Immunopathol. 2000 May 23, 74(3-4), 179-94
- 252 WORLEY R. T., JURD R. D. (1979)
The effect of a laboratory environment on graft rejection in *Lacerta viridis*, the European green lizard
Dev Comp Immunol. 1979 Fall, 3(4), 653-65
- 253 ZAPATA A. G., AMEMIYA C.T. (2000)
Phylogeny of lower vertebrates and their immunological structures
In: Origin and Evolution of the Vertebrate Immune System , Chapter 8, (Hrsg.: Du Pasquier L.), Springer-Verlag, Heidelberg, 67-110
- 254 ZAPATA A. G., COOPER E. L. (1990)
The Immune System: Comparative Histophysiology
John Wiley & Sons, Chichester, England
- 255 ZAPATA A. G., LECETA J., BARRUTIA M. G. (1981)
Ultrastructure of splenic white pulp of the turtle, *Mauremys caspica*
Cell Tissue Res. 1981, 220(4), 845-55

- 256 ZAPATA A. G., SOLAS M. T. (1979)
Gut-associated lymphoid tissue (GALT) in reptilla: structure of mucosal accumulations
Dev Comp Immunol. 1979 Summer, 3(3), 477-87
- 257 ZAPATA A. G., VARAS A., TORROBA M. (1992)
Seasonal variations in the immune system of lower vertebrates
Immunol Today. 1992 Apr, 13(4), 142-7
- 258 ZARDOYA R., MEYER A. (1998)
Complete mitochondrial genome suggests diapsid affinities of turtles
Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 November 24, 95 (24), 14226-31
- 259 ZIMMERMANN E. (1983)
Zur Evolution des Gerinnungssystems aus primitiven Abwehrmechanismen
Behring Inst. Mitt. 73, 1 - 12
- 260 ZUNDEL S., CSEH S., LACROIX M., DAHL M. R., MATSUSHITA M., ANDRIEU J. P.,
SCHWAEBLE W. J., JENSENIUS J. C., FUJITA T., ARLAUD G. J., THIELENS N. M. (2004)
Characterization of recombinant mannan-binding lectin-associated serine protease (MASP)-3
suggests an activation mechanism different from that of MASP-1 and MASP-2
J Immunol. 2004 Apr 1, 172(7), 4342-50

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 35: Abkürzungen

Abkürzung, Symbol	Bedeutung
%	Prozent
™	Trademark, Markenzeichen
®	Registered Trademark, eingetragenes Markenzeichen
©	Copyright
Δ	Unterschied
↔M	Körpermassen-Spanne
ØM	arithmetisches Mittel Körpermasse
>	grösser als
° C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
AK	Antikörper
APC	Antigen Presenting Cell
BCG	Bacillus Calmette Guerin
BCR	B Cell Receptor
BU	Bakteriologische Untersuchung
bzw.	beziehungsweise
C5a	Komplementfaktor 5a
ca.	zirka, ungefähr
CD	Cluster of Differentiation
cDNA	Complementary DNA
CDR	Complementarity Determining Region
cm	Zentimeter
Con A	Concavalin A
CR	Complement Receptor

Abkürzung, Symbol	Bedeutung
CRP	C- reaktives Protein
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
CVF	Cobra Venom Factor
DGHT	Deutsche Gesellschaft für Herpetologie und Terrarienkunde
DGQ	Deutsche Gesellschaft für Qualität
DTH	Delayed Type of Hypersensitivity
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ELMI	Elektronenmikroskop
et al.	und Mitarbeiter
EWL	Egg White Lysozyme
Fab	Fragment of antigen binding
FAk	Komplettes Freundesches Adjuvans
Fc	Fragment crystalizable
FcR	Fragment crystalizable Receptor
FHE	Hühnerembryo-Fibroblasten
FWR	Framework Region
G	Zentrifugen-Schleudertziffer
g	Gramm
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
GvHR	Graft versus Host Reaction
GZ	Granulozyten
h	Stunde; Stunden
HMW	High Molecular Weight
HvGR	Host versus Graft Reaction
ICHH	Immunocompetence Handicap Hypothesis
IDC	Interdigitating Cell
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IS	Immunsystem
ITB	Integrierte Tierärztliche Bestandsbetreuung

Abkürzung, Symbol	Bedeutung
kDa	Kilo Dalton
KGW	Körpergewicht
LEM	Leukocyte-Endogenous Mediator
LPS	Lipopolysaccharid
MAC	Membrane Attack Complex
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MASP	MBL-associated serine protease
MBL	Mannan binding lectin
Mg ⁺⁺	Magnesium-Ionen
MHC	Major Histocompatibility Complex
ml	Milliliter
MLR	Mixed Lymphocyte Reaction
MP	Makrophage
MPA	Myeloperoxidase-Aktivität
ms	Millisekunde
NaCl	Natriumchlorid
NK-Cells	Natural Killer Cells
O.J.	ohne Jahreszahl
OAS	Oligoadenylat-Synthetase
p	Signifikanz
PAS	Periodic Acid-Schiff; Periodsäure - Schiff -Reaktion
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCR	Polymerase Chain Reaction
pH	Säuregrad
PHA	Phythämagglutinin
PPLO	Pleuropneumonia-like Organism, Mykoplasmen
PRR	Pattern Recognition Receptor
RAG	Recombinase Activating Gene
RaRF	Ra-reactive factor
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RFS	Reptile Fitness Score; Reptilien-Fitness-Score

Abkürzung, Symbol	Bedeutung
S	Sedimentationskoeffizient
S1 bis S14	Studiengruppe 1 bis 14
slg	Surface Immunoglobulin
SPF	Specific Pathogen Free
SRBC	Sheep Red Blood Cells
Syn.	Synonym
TCR	T Cell Receptor
TH	T Helper Cell
T _H 1	T Helper 1
T _H 2	T Helper 2
TNF	Tumornekrosefaktor
URL	Uniform Ressource Locator
UV	Ultraviolett
VDJ	Variable Diversity Joining
VS1	Vorstudiengruppe 1
VSV	Vesicular Stomatitis Virus
z.B.	zum Beispiel

8.2 Liste der lateinischen und deutschen Speziesnamen

Tabelle 36: Wissenschaftliche und deutsche Namen der im Text vorkommenden Spezies

Lateinischer Name	Deutscher Name	Bemerkung
Squamata	Schuppenkriechtiere	Ordnung
Serpentes	Schlangen	Unterordnung
Boa constrictor	Abgottschlange	
Elaphe climacophora	Inselnatter	Syn.: Japan Kletternatter
Liasis fuscus	Braune Wasserpython	
Natrix maura	Vipernnatter	
Psammophis schokari	Schokari Sandrennnatter	Syn.: Forskal's oder Schlanke Sandrennnatter
Psammophis sibilans	Gestreifte Sandrennnatter	
Python molurus	Tigerpython	
Python regius	Königspython	
Python reticulatus	Netzpython	
Spalerosophis diadema	Diademnatter	
Thamnophis sirtalis	Strumpfbandnatter	
Sauria	Echsen	Unterordnung
Acanthosaura capra	Grüner oder Vietnamesischer Nackenstachler	Syn.: Winkelkopfagame
Agama agama	Siedleragame	
Agama atricollis	Blaukehlgame	
Agama caudospinosum	Stachelschwanzagame	
Agama stellio	Hardun, Europäische Agame, Schleuderschwanzagame	Jetzt: Laudakia stellio
Amblyrhynchus cristatus	Meerechse	
Basiliscus vittatus	Streifenbasilisk	
Bronchocela jubata	Grüne Baumagame	Früher: Calotes jubata Syn.: Grüne Schönechse
Callisaurus draconoides	Zebraschwanzleguan	Syn.: Gitterschwanzleguan
Calotes versicolor	Indische Schönechse	

Lateinischer Name	Deutscher Name	Bemerkung
<i>Chalcides chalcides</i>	Erzschleiche	
<i>Chalcides ocellatus</i>	Gefleckter Walzenskink	
<i>Chamaeleo chamaeleon</i>	Gewöhnliches Chamäleon	
<i>Crotaphytus collaris</i>	Bunter Halsbandleguan	Syn.: Blauer Halsbandleguan
<i>Elgaria multicarinata</i>	Südliche Krokodilschleiche	
<i>Eumeces latiscutatus</i>	Japanischer Fünfbänderskink	
<i>Eumeces schneideri</i>	Berberskink	
<i>Gehyra variegata</i>	Baum Dtella	
<i>Gekko gekko</i>	Tokeh, Tokee	
<i>Gerrhosaurus major</i>	Sudan Schildchse	
<i>Hemidactylus flaviviridis</i>	Indischer Hausgecko	
<i>Iguana iguana</i>	Grüner Leguan	
<i>Lacerta agilis</i>	Zauneidechse	
<i>Lacerta lepida</i>	Perleidechse	
<i>Lacerta viridis</i>	Smaragdeidechse	
<i>Lacerta vivipara</i>	Waldeidechse	Jetzt: <i>Zootoca vivipara</i>
<i>Mabuya brevicollis</i>	Kurzhals-Mabuye	
<i>Mabuya quinquetaeniata</i>	Afrikanische Blauschwanz-Mabuye	
<i>Ophiosaurus apodus</i>	Scheltopusik	
<i>Physignathus cocincinus</i>	Grüne Wasseragame	
<i>Rhacodactylus leachianus</i>	Riesengecko	
<i>Sauromalus obesus</i>	Chuckwalla	
<i>Sceloporus occidentalis</i>	Westlicher Zaunleguan	Syn.: Westl. Stachelleguan
<i>Sceloporus variabilis</i>	Veränderlicher Zaunleguan	Syn.: Veränderl. Stachelleguan
<i>Scincus scincus</i>	Apothekerskink	
<i>Tarentola annularis</i>	Riesen Mauergecko	
<i>Tiliqua rugosa</i>	Tannenzapfenechse	Syn.: Stutzechse
<i>Uromastyx aegyptia</i>	Ägyptische Dornschwanzagame	
<i>Varanus niloticus</i>	Nilwaran	

Testudines	Schildkröten	Ordnung
<i>Agrionemys horsfieldii</i>	Vierzehen-, Steppen- oder Russische Landschildkröte	Neuerdings wieder: <i>Testudo horsfieldii</i>
<i>Chelonia mydas</i>	Suppenschildkröte	Syn.: Grüne Meeresschildkröte
<i>Chelus fimbriatus</i>	Matamata	Syn.: Fransenschildkröte
<i>Chelydra serpentina</i>	Schnappschildkröte	
<i>Chrysemys picta</i>	Zierschildkröte	
<i>Emys orbicularis</i>	Europäische Sumpfschildkröte	
<i>Gopherus agassizii</i>	Kalifornische Gopherschildkröte	
<i>Graptemys kohnii</i>	Mississippi Höckerschildkröte	Artstatus umstritten; Syn.: Kohn's Höckerschildkröte
<i>Mauremys caspica</i>	Kaspische Bachschildkröte	
<i>Mauremys japonica</i>	Japanische Wasserschildkröte	Syn.: Jap. Sumpfschildkröte
<i>Testudo graeca</i>	Maurische Landschildkröte	
<i>Testudo hermanni</i>	Griechische Landschildkröte	
<i>Testudo marginata</i>	Breitrandschildkröte	
<i>Trachemys scripta (elegans)</i>	(Rotwangen)-Schmuckschildkröte	früher: <i>Pseudemys scripta (elegans)</i>
<i>Trionyx gangeticus</i>	Ganges Weichschildkröte	
<i>Chrysemys dorbignii</i>	Buchstaben-Schmuckschildkröte	jetzt: <i>Trachemys dorbignii</i>
Crocodylia	Krokodile	Ordnung
<i>Alligator mississippiensis</i>	Mississippi Alligator	
<i>Alligator sinensis</i>	China Alligator	
<i>Caiman crocodilus</i>	Krokodilkaiman	Syn.: Brillenkaiman
<i>Crocodylus porosus</i>	Leistenkrokodil	
<i>Crocodylus siamensis</i>	Siam Krokodil	
<i>Caiman crocodilus yacare</i>	Südlicher Krokodilkaiman., Brillenkaiman	auch: <i>Caiman yacare</i>
Rynchocephalia	Brückenechsen	Ordnung
<i>Sphenodon punctatus</i>	Tuatara, Brückenechse	Seit 1989 zweite Art: <i>Sphenodon guntheri</i>

8.3 Tabellenverzeichnis

Überschrift	Seite
TABELLE 1: SYNOPSE DER EVOLUTION DES REPTILIEN- ABWEHRSYSTEMS.	9
TABELLE 2: SYNOPSE DES REPTILIEN-ABWEHRSYSTEMS	12
TABELLE 3: ZELLVERMITTELTE UND HUMORALE IMMUN-EFFEKTORMECHANISMEN	12
TABELLE 4: ZYTOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA DER LEUKOZYTEN VON <i>CROCODYLUS SIAMENSIS</i> , <i>CROCODYLUS POROSUS</i> UND IHRER KREUZUNGEN.	21
TABELLE 5: EIGENSCHAFTEN UND BESONDERHEITEN KONVENTIONELLER VAKZINEN VERSUS PARAMUNITÄTSINDUCER	53
TABELLE 6: BISHERIGE ANWENDUNGSGBIETE VON PARAMUNITÄTSINDUCERN BEI TIEREN.	53
TABELLE 7: BEWÄHRTE INDIKATIONEN VON PARAMUNITÄTSINDUCERN BEI MENSCH UND TIER.	54
TABELLE 8: AUSWERTUNG VSV-BABYMAUSTEST FÜR PIND-AVI 3.CHARGE	58
TABELLE 9: TABELLARISCHE BESCHREIBUNG DER TERRARISTIK IN DER REPTILIEN- IMPORTFIRMA	61
TABELLE 10: GEGENÜBERSTELLUNG RFS UND ADSPEKTORISCHE KLASSIFIKATIONS-MERKMALE.	75
TABELLE 11: MUSTERTABELLE FÜR DIE TRANSPORTHISTORIE- UND ERGEBNIS- TABELLEN VS1 UND S1 BIS S14.	79
TABELLE 12: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE PHYSIGNATHUS COCINCINUS VS1.	80
TABELLE 13: BEOBACHTUNG AN DER VORSTUDIENGRUPPE ZUR VERTRÄGLICHKEIT VS1	81
TABELLE 14: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>AGAMA AGAMA</i> S1.	84
TABELLE 15: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>ACANTHOSAURA CAPRA</i> S2.	85
TABELLE 16: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>BASILISCUS VITTATUS</i> S3.	86
TABELLE 17: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>SCELOPORUS VARIABILIS</i> S4.	87
TABELLE 18: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>CALLISAURUS</i> <i>DRACONOIDES</i> S5.	88
TABELLE 19: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>AGAMA AGAMA</i> S6.	89
TABELLE 20: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>SAUROMALUS OBESUS</i> S7.	90
TABELLE 21: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>BRONCHOCELA JUBATA</i> S8	91
TABELLE 22: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>GRAPTEMYS KOHNII</i> S9	92
TABELLE 23: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>AGAMA ATRICOLLIS</i> S10.	93
TABELLE 24: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>ACANTHOSAURA CAPRA</i> S11.	94
TABELLE 25: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>IGUANA IGUANA</i> S12.	95
TABELLE 26: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>CROTAPHYTUS COLLARIS</i> S13.	96
TABELLE 27: TRANSPORTHISTORIE UND ERGEBNISSE <i>PHYSIGNATHUS</i> <i>COCINCINUS</i> S14.	97
TABELLE 28: MÖGLICHE FANG-, TRANSPORT- UND HALTUNGS-STRESSOREN NACH STRESSORENFELDERN GEGLIEDERT.	99

Überschrift	Seite
TABELLE 29: GEGENÜBERSTELLUNG DER P-WERTE DER DOPPEL- UND EINFACH-INJEKTIONSGRUPPEN	104
TABELLE 30: ZUSAMMENSCHAU DER CHARAKTERISTIKA DES REPTIMUNSYSTEMS	108
TABELLE 31: EINIGE ZAHLEN ZUR "QUANTITATIVEN" BEZIEHUNG VON REPTILIEN UND MENSCHEN	109
TABELLE 32: AUSGEWÄHLTE HÄUFIGKEITEN VON PATHOGENEN PARASITEN UND BAKTERIEN BEI SEKTIONSREPTILIEN.	110
TABELLE 33: BISHER IDENTIFIZIERTE VIREN BEI REPTILIEN	111
TABELLE 34: DENKBARE ANWENDUNGSGEBIETE FÜR PARAMUNITÄTSINDUCER BEI REPTILIEN	115
TABELLE 35: ABKÜRZUNGEN	153
TABELLE 36: WISSENSCHAFTLICHE UND DEUTSCHE NAMEN DER IM TEXT VORKOMMENDEN SPEZIES	157

8.4 Abbildungsverzeichnis

Überschrift	Seite
ABBILDUNG 1: SCHEMA DER GEMEINSAMEN ZENTRALREAKTION DER KOMPLEMENTKASKADEN	25
ABBILDUNG 2: VERGLEICH VON SÄUGER-IGG UND REPTILIEN-IGY BZW. REPTILIEN- IGY(Δ FC)	40
ABBILDUNG 3: FLUSSDIAGRAMM DES STANDARDISIERTEN HERSTELLUNGSPROZESSES VON PIND-AVI	59
ABBILDUNG 4: SPEZIES-STECKBRIEF <i>AGAMA AGAMA</i> BZW. <i>ATRICOLLIS</i> ; STUDIENGRUPPE S1, S6, S10	62
ABBILDUNG 5: SPEZIES-STECKBRIEF <i>ACANTHOSAURA CAPRA</i> ; STUDIENGRUPPE S2, S11	63
ABBILDUNG 6: SPEZIES-STECKBRIEF <i>BASILISCUS VITTATUS</i> ; STUDIENGRUPPE S3	64
ABBILDUNG 7: SPEZIES-STECKBRIEF <i>SCELOPORUS VARIABILIS</i> ; STUDIENGRUPPE S4	65
ABBILDUNG 8: SPEZIES-STECKBRIEF <i>CALLISAURUS DRACONOIDES</i> ; STUDIENGRUPPE S5	66
ABBILDUNG 9: SPEZIES-STECKBRIEF <i>SAUROMALUS OBESUS</i> ; STUDIENGRUPPE S7	67
ABBILDUNG 10: SPEZIES-STECKBRIEF <i>BRONCHOCELA JUBATA</i> ; STUDIENGRUPPE S8	68
ABBILDUNG 11: SPEZIES-STECKBRIEF <i>GRAPTEMYS KOHNII</i> ; STUDIENGRUPPE S9	69
ABBILDUNG 12: SPEZIES-STECKBRIEF <i>IGUANA IGUANA</i> ; STUDIENGRUPPE S12	70
ABBILDUNG 13: SPEZIES-STECKBRIEF <i>CROTAPHYTUS COLLARIS</i> ; STUDIENGRUPPE S13	71
ABBILDUNG 14: SPEZIES-STECKBRIEF <i>PHYSIGNATHUS COCINCINUS</i> ; STUDIENGRUPPE VS1, S14	72
ABBILDUNG 15: KUNSTSTOFF-SAMMELBOX ZUR UNTERBRINGUNG VOR DER INJEKTION UND VOR AUFTEILUNG DER GRUPPEN	76
ABBILDUNG 16: TUBERKULINSPRITZE MIT 0,3 MM NADEL UND ABGESCHNITTENER EUTERKANÜLE	77
ABBILDUNG 17: IN DER STUDIE VERWENDETER NADEL UND SPRITZENTYP	77
ABBILDUNG 18: PRAKTISCHE ANWENDUNG DES "TOE-WEB-TEST" BEI <i>AMBLYRHYNCHUS CRISTATUS</i>	113

Danksagung

An erster Stelle und besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Anton Mayr für die gemeinsam entwickelte Idee, die Überlassung des Dissertationsthemas und die großzügige und hilfsbereite Unterstützung bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Klaus Osterkorn bedanke ich mich sehr herzlich für die selbstverständliche, kollegiale, und souveräne statistische Auswertung der Studiendaten.

Herrn Dr. Lachner und Professor Dr. Zwart danke ich vielmals für die prompte Literaturversorgung.

Liebe Frau Dr. Essbauer: Vielen Dank für die unkomplizierte Überlassung des ersten Literatureinstiegs. Gerne hätte ich Sie noch öfter kontaktiert; leider hat sich unsere erste Begegnung überschritten mit dem Wechsel ihres Wirkungsbereiches.

Sehr viel Dank gebührt Frau PD Dr. Petra Koelle, die auf jede "unmögliche" Frage im Kontext der Studienarbeit spontan einen nützlichen Hinweis geben konnte. Danke Petra.

Thank you Professor "Lou" Guillette, University of Florida, for our transatlantic email and phone discussions on reptile immunology.

Danke an Frau Dipl. Biol. Silke Berger, Galapagos Islands, für die überraschenden Daten bezüglich der ICHH.

Vielen Dank möchte ich auch Herrn Schaudi und seinem Team ausrichten ohne dessen grosszügige Hilfe die Studie nicht durchführbar gewesen wäre. Das Interesse an dem Thema, dessen praktische Perspektiven und ihr Herz und Sachkenntnis für unsere Freunde die Reptilien hat mich beeindruckt.

Was wäre eine schriftliche Arbeit ohne professionelles Lektorat: Vielen Dank an Frau Beatrice Humpert, Frankfurter Hochstift, für die aufmerksame grammatikalische Korrektur des Manuskriptes, insbesondere der Interpunktion.

Last but not least vielen Dank an die wichtigsten Protagonisten dieser Studie ca. 500 unbenannte Echsen und ein vielfaches an "Kollegen", die mich beobachtet haben. Ihnen mögen die Ergebnisse dieser Studie am meisten helfen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Henry Brames
Anschrift	Heimgarten 33, D-85221 Dachau
Kontakt	www.qmvet.de
Geburtsdatum	1.10.1956
Geburtsort	Dachau
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

Grundschule	1963-1967 in Karlsfeld
Gymnasium	1967-1976 in Dachau
Abitur	1976 in Dachau

Studium der Tiermedizin

Ludwig-Maximilians-Universität München	1976-1982
Tierärztliche Prüfung	1982
Approbation	1982

Weitere Qualifikationen

Fachtierarzt für Reptilien	1998
Interner QM-Auditor DGQ	2000
Zusatzbezeichnung ITB-Rind und Qualitätssicherung im Erzeugerbetrieb	2000

Berufliche Entwicklung

Freier Mitarbeiter	1982-1986
Praxisgründung	1986
QM-Beratung	seit 2001