

Darmgesundheitsmanagement: eine enorme Herausforderung in antibiotikafreier Hähnchenmast



Von **Dr. Ajay Bhoyar**, Global Technical Manager Poultry, EW Nutrition

Die Darmgesundheit ist speziell in der antibiotikafreien (ABF) Produktion essenziell, da sie eine entscheidende Rolle für die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere spielt. Antibiotika werden seit langem zur Vorbeugung und Behandlung von Tierkrankheiten eingesetzt, aber ihr übermäßiger Einsatz hat zur Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien geführt. Viele Landwirte und Erzeuger stellen daher auf antibiotikafreie Produktionsmethoden um. Diese Umstellung stellt eine große Herausforderung dar, da die Erhaltung der Darmgesundheit ohne Antibiotika schwierig sein kann. Es ist jedoch nicht unmöglich.

Eine der schwierigsten Aufgaben in der antibiotikafreien Produktion ist die Verhinderung von bakteriellen Infektionen im Darm. Das Darmmikrobiom spielt eine ausschlaggebende Rolle für das Immunsystem und das Allgemeinbefinden der Tiere. Wenn das Gleichgewicht der Mikroben im Darm gestört ist (Dysbiose), kann dies zu einer schlechten Nährstoffaufnahme führen, die folglich die Leistung der Tiere wie Futterverwertung und Gewichtszunahme beeinträchtigt. Wenn Landwirte und Erzeuger keine Antibiotika verwenden wollen, müssen sie auf andere Methoden zurückgreifen, um ein gesundes Darmmikrobiom zu erhalten.



Reduzierung von Antibiotika - ein wichtiger globaler Trend

In den letzten Jahren tendieren Geflügelproduzenten immer mehr dazu, den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren, um die Gesundheit von Mensch und Tier zu fördern und die Nachhaltigkeit ihrer Betriebe zu verbessern. Ausschlaggebend dafür ist die Besorgnis über die Entwicklung antibiotikaresistenter Bakterien, die möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Nachfrage der Verbraucher nach Fleisch, das ohne Antibiotika erzeugt wurde. In vielen Ländern gibt es inzwischen Vorschriften, die den Einsatz von Antibiotika in der Lebensmittel- und Tierproduktion begrenzen.

Herausforderungen für die antibiotikafreie Geflügelproduktion (ABF)

1. **Krankheitsbekämpfung.** In der antibiotikafreien Geflügelproduktion müssen Landwirte auf alternative Methoden zur Bekämpfung und Vorbeugung von Krankheiten zurückgreifen, z. B. verstärkte Biosicherheitsmaßnahmen. Dies kann arbeitsintensiv und kostspielig sein.
1. **Höhere Sterblichkeitsraten.** Ohne Antibiotika kann es in Geflügelbeständen zu höheren Sterblichkeitsraten aufgrund von Krankheitsausbrüchen und anderen Gesundheitsproblemen kommen. Dies kann zu finanziellen Verlusten für die Landwirte und zu einem geringeren

Angebot an Geflügelprodukten für die Verbraucher führen.

1. **Fütterung.** Antibiotische Wachstumsförderer (AGPs – aus dem Englischen: Antibiotic Growth Promoters) werden häufig bei Geflügel zur Wachstumsförderung und zur Verhinderung von Darmerkrankungen eingesetzt. Ohne AGPs müssen Geflügelproduzenten alternative Wege finden, um die erwartete Produktionsleistung zu erreichen.
1. **Erhöhte Kosten.** Die antibiotikafreie Geflügelproduktion kann teurer sein als konventionelle Produktionsmethoden, da die Landwirte in zusätzliche Ställe, Ausrüstung, Arbeitskräfte usw. investieren müssen.

Wenn AGPs nicht mehr eingesetzt werden, wird es wahrscheinlich zu Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm kommen. Es besteht die Hoffnung, dass Strategien wie Programme zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten und die Verwendung von nicht antibiotischen Alternativen die möglichen negativen Folgen des Antibiotikaentzugs auf den Geflügelbestand minimieren (Yegani und Korver, 2008).

Darmgesundheit – der Schlüssel zu allgemeiner Gesundheit

Ein gesunder Magen-Darm-Trakt ist wichtig für die Erfüllung des maximalen Produktionspotenzials. Darmgesundheit bei Geflügel beschreibt den Allgemeinzustand und die Funktion des Magen-Darm-Trakts und umfasst das Gleichgewicht der nützlichen Bakterien, die Integrität der Darmschleimhaut und die Fähigkeit, Nährstoffe zu verdauen und aufzunehmen. Darmgesundheit ist wichtig, um die Gesundheit insgesamt und das Wohlbefinden der Tiere aufrecht zu erhalten. Ein gesunder Darm trägt zur Verbesserung der Futterverwertung, der Nährstoffaufnahme und der generellen Immunität der Tiere bei.

Der Darm beherbergt mehr als 640 verschiedene Arten von Bakterien und über 20 verschiedene Hormone. Er verdaut und absorbiert den Großteil der Nährstoffe und benötigt dafür fast ein Viertel des Energieverbrauchs des Körpers. Er ist auch das größte Immunorgan des Körpers (Kraehenbuhl und Neutra, 1992). Der Begriff "Darmgesundheit" ist daher sehr komplex und umfasst die makro- und mikrostrukturelle Integrität des Darms, das Gleichgewicht der Mikroflora und den Zustand des Immunsystems (Chot, 2009).

Immunität bei Geflügel kommt vom Darm

Der Darm ist ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems, denn er ist die erste Verteidigungslinie gegen Krankheitserreger, die über das Verdauungssystem in den Körper gelangen. Hühner verfügen über ein spezialisiertes Immunsystem im Darm, das so genannte darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT – gut-associated lymphoid tissue), das dazu beiträgt, potenzielle Krankheitserreger zu erkennen und auf sie zu reagieren. Zum GALT gehören die Peyer'schen Plaques (Gruppen von Immunzellen, die sich in der Darmwand befinden) sowie die Darm-assoziierten Lymphozyten (GAL – gut associated lymphocytes), die im gesamten Darm zu finden sind. Diese Immunzellen sind dafür verantwortlich, Krankheitserreger, die in den Darm eindringen, zu erkennen und zu bekämpfen.

Die darmvermittelte Immunreaktion bei Hühnern umfasst mehrere Mechanismen, darunter die Aktivierung von Immunzellen, die Produktion von Antikörpern und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Das GALT und die GALs spielen bei dieser Reaktion eine entscheidende Rolle, indem sie Krankheitserreger identifizieren, auf sie reagieren und weitere Immunzellen zur Bekämpfung der Infektion aktivieren.

Auch das Darmmikrobiom spielt bei der darmvermittelten Immunität von Hühnern eine entscheidende Rolle. Es besteht aus einer äußerst vielfältigen Gemeinschaft von Mikroorganismen, die einen bedeutenden Einfluss auf die Immunantwort haben können. So können bestimmte nützliche Bakterien dazu beitragen, die Immunreaktion zu stimulieren und den Darm vor Krankheitserregern zu schützen.

Insgesamt arbeiten Darmmikrobiom, GALT und GALs zusammen, um eine für Krankheitserreger feindliche

Umgebung zu schaffen, die aber gleichzeitig das Wachstum und die Gesundheit nützlicher Mikroorganismen fördert.

Dysbiose/Dysbakteriose beeinträchtigt die Leistung

Bei einer Dysbiose handelt es sich um ein Ungleichgewicht in der Darmmikrobiota aufgrund einer Belastung des Darms. Dieses Ungleichgewicht kann zu nasser und verkrusteter Einstreu führen und, bei längerem Kontakt der Tiere damit, Pododermatitis (Geschwüren an den Füßen) und Verbrennungen an den Sprunggelenken verursachen. Tierschutzprobleme und eine Abwertung des Schlachtkörpers können die Folge sein (Bailey, 2010). Abgesehen von diesen Auswirkungen ergeben sich die größten wirtschaftlichen Verluste aus den verringerten Wachstumsraten, der schlechteren Futterverwertung und den erhöhten Kosten für tierärztliche Behandlungen. Durch eine Dysbiose können Kokzidiose-Infektionen und andere Darmerkrankungen verschlimmert werden. Tiere mit einer Dysbiose weisen im Allgemeinen hohe Konzentrationen an *Clostridien* auf, die noch mehr Toxine erzeugen und zu einer nekrotischen Enteritis führen können.

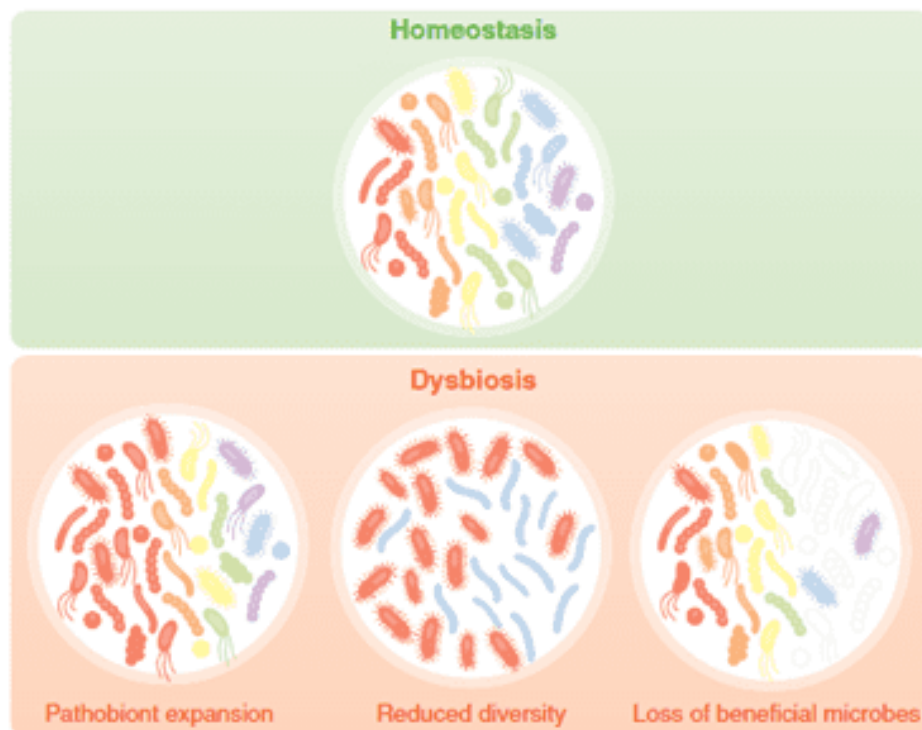


Fig.1: Dysbiose – das Ergebnis einer Belastung des Mikrobioms der Tiere. Quelle: Charisse Petersen und June L. Round. 2014

Es wird angenommen, dass sowohl nicht-infektiöse als auch infektiöse Faktoren bei der Dysbakteriose eine Rolle spielen können (DeGussem, 2007). Jede Veränderung der Futtermittel und Futtermittelrohstoffe sowie deren physikalische Qualität hat Einfluss auf das Gleichgewicht der Darmmikrobiota. In der Geflügelproduktion gibt es problematische Phasen, in denen die Tiere besonderen Belastungen ausgesetzt sind, z. B. bei Futterwechsel, Impfungen, Behandlungen, Transport usw. Während dieser Zeiten kann sich das Darmmikrobiom verändern, und in einigen Fällen kann es bei suboptimalem Management zu einer Dysbakteriose kommen.

Zu den infektiösen Erregern, die möglicherweise eine Rolle bei Dysbakteriose spielen, gehören Mykotoxine, *Eimeria* spp, *Clostridium perfringens* und andere Bakterien, die toxische Stoffwechselprodukte produzieren.

Faktoren, die die Darmgesundheit beeinträchtigen

Die Faktoren, die die Darmgesundheit von Masthähnchen beeinflussen, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. **Futter- und Wasserqualität:** Form, Art und Qualität des Futters, das Masthähnchen verfüttert wird, können sich erheblich auf die Darmgesundheit auswirken. Die ständige Verfügbarkeit von kühlem und sauberem Trinkwasser ist entscheidend für eine optimale Produktionsleistung.
1. **Stress:** Stressige Bedingungen, wie hohe Umgebungstemperaturen oder schlechte Belüftung, können zu einem Ungleichgewicht im Darmmikrobiom und einem erhöhten Krankheitsrisiko führen.
1. **Mikrobielle Belastung:** Eine Störung des Mikrobioms und Probleme mit der Darmgesundheit können auftreten, wenn die Tiere Krankheitserregern oder anderen schädlichen Bakterien ausgesetzt sind.
1. **Immunsystem:** Ein robustes Immunsystem ist wichtig für die Gesunderhaltung des Darms, da es dazu beiträgt, unmäßiges Wachstum schädlicher Bakterien zu verhindern und die Vermehrung nützlicher Bakterien zu fördern.
1. **Hygiene:** Eine saubere und von Krankheitserregern freie Umgebung ist für die Erhaltung der Darmgesundheit von Masthähnchen von entscheidender Bedeutung, da sich Bakterien und andere Krankheitserreger leicht ausbreiten und das Darmmikrobiom stören können.
1. **Management-Praktiken:** Richtige Haltungspraktiken wie passendes Fütterungs- und Tränkewasser- sowie ein funktionierendes Einstreu-Management können dazu beitragen, die Darmgesundheit zu erhalten und Darmprobleme zu vermeiden.



Fig. 2. Schlüsselfaktoren, die die Darmgesundheit von Masthähnchen beeinflussen

Zentrale Ansätze für ein

Darmgesundheitsmanagement ohne Antibiotika

Zwei Ansätze für das antibiotikafreie Management der Darmgesundheit bei Geflügel sind außerordentlich erfolgreich.

Geeignete Fütterungs- und Managementpraktiken

Für die ABF-Geflügelproduktion ist es wichtig, dass die Tiere Zugang zu sauberem Wasser und hochwertigem Futter haben und in einer stressfreien Umgebung sind. Eine ausgewogene Ration in Bezug auf Eiweiß, Energie sowie essenzielle Vitamine und Mineralien ist für die Erhaltung der Darmgesundheit unerlässlich.

Die Umgebung, in der das Geflügel gehalten wird, spielt eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Darmgesundheit. Angemessene Hygiene und Belüftung sowie die richtige Temperatur und Luftfeuchtigkeit sind entscheidend, um die Ausbreitung von Krankheiten und Infektionen einzudämmen. Außerdem ist eine strikte Umsetzung strenger Biosicherheitsmaßnahmen alternativlos.

Durch die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Krankheiten kann verhindert werden, dass diese sich zu ernsthaften Problemen entwickeln und damit die Rentabilität der ABF-Produktion beeinträchtigen. Es ist wichtig, sich die Tiere immer wieder genau hinsichtlich Krankheitsanzeichen wie Durchfall, verminderte Wasser- und Futteraufnahme anzusehen.

Darmgesundheitsfördernde Futtermittelzusätze

Ein weiteres Vorgehen zum Erhalt der Darmgesundheit in einer antibiotikafreien Geflügelproduktion ist die Verwendung von Futtermittelzusätzen, die die Darmgesundheit unterstützen. In der Tierproduktion wird eine Vielzahl von Futtermittelzusätzen zur Förderung der Darmgesundheit eingesetzt, darunter sekundäre Pflanzenstoffe/ätherische Öle, organische Säuren, Probiotika, Präbiotika, exogene Enzyme usw., sowohl einzeln als auch in Kombination. Insbesondere die kosteneffizienten phytoenen Futtermittelzusätze (PFZ) haben mit bereits vielfach nachgewiesener Wirkung auf die Darmgesundheit von Masthühnern an Interesse gewonnen.

Sekundäre Pflanzenstoffe und ätherische Öle (oft auch als Phytogene, Phytochemikalien oder Phytomoleküle bezeichnet) sind biologisch aktive Verbindungen, die in jüngster Zeit als Futtermittelzusätze in der Geflügelproduktion Interesse wecken. Sie verbessern die Futterverwertung durch Förderung der Produktion von Verdauungssekreten und der Nährstoffaufnahme. Dies trägt dazu bei, die Belastung des Darms mit Pathogenen und Radikalen sowie die mikrobielle Belastung des Immunsystems der Tiere zu reduzieren (Abdelli et al. 2021).

Pflanzenextrakte - Ätherische Öle / Phytomoleküle

Phytogene Stoffe sind natürliche, in Pflanzen vorkommende Verbindungen. Viele dieser Stoffe haben nachweislich antimikrobielle Eigenschaften, d. h. sie können das Wachstum von Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilzen hemmen oder diese abtöten. Beispiele für sekundäre Pflanzenstoffe mit antimikrobiellen Eigenschaften sind Verbindungen, die in Knoblauch, Thymian und Teebaumöl vorkommen. Ätherische Öle sind rohe Pflanzenextrakte (Blüten, Blätter, Wurzeln, Früchte usw.), während Phytomoleküle die aktiven Inhaltsstoffe von ätherischen Ölen oder anderen Pflanzenmaterialien sind und eindeutig als Wirkstoffe definiert sind. Ätherische Öle sind wichtige aromatische Bestandteile von Kräutern und Gewürzen und werden als natürliche Alternativen zum Ersatz von antibiotischen Wachstumsförderern (AGP – englisch: antibiotic growth promoters) im Geflügelfutter verwendet. Zu den besonderen Wirkungen von ätherischen Ölen gehören die Appetitanregung, Förderung der Enzymsekretion bei der Verdauung und die Aktivierung der Immunantwort (Krishan und Narang, 2014).

Eine Vielzahl von Kräutern und Gewürzen (u. a. Thymian, Oregano, Zimt, Rosmarin, Majoran, Schafgarbe, Knoblauch, Ingwer, grüner Tee, Schwarzkümmel und Koriander) sowie ätherischen Ölen (aus Thymian, Oregano, Zimt, Knoblauch, Anis, Rosmarin, Zitrusfrüchten, Nelken und Ingwer) wurden einzeln oder in Kombination als potenzielle AGP-Alternativen für Geflügel verwendet (Gadde et al., 2017).

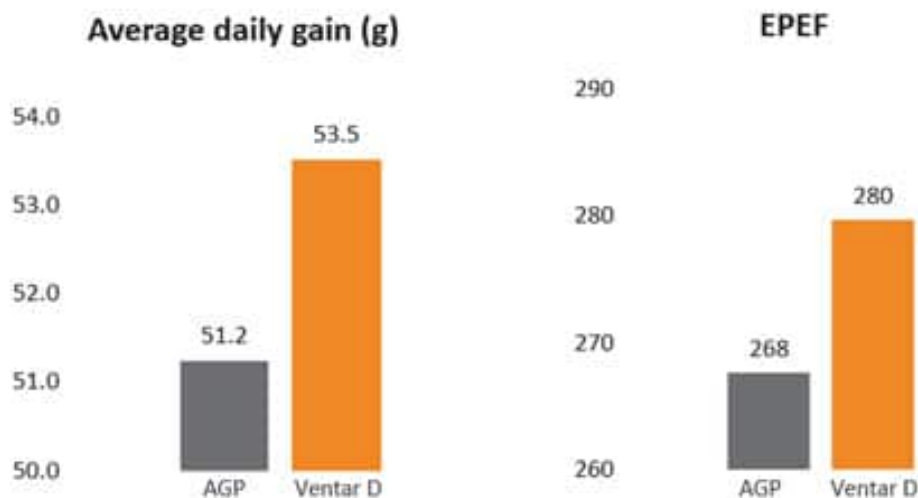


Fig. 3: Futtermittelzusatz auf Phytomolekülbasis übertrifft AGPs durch verbesserte Leistung bei Masthähnchen (42-tägige Feldstudie)

Eine der vorrangigen Wirkweisen von ätherischen Ölen hängt mit ihren antimikrobiellen Eigenschaften zusammen, die die Bekämpfung potenzieller Krankheitserreger ermöglichen (Mohammadi und Kim, 2018).

Phytomolekül-Mischung	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Enterococcus cecorum</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Ventar D	1250	2500	5000	2500	5000	2500

Abb. 4: Aktivität eines Futtermittelzusatzes auf Phytomolekülbasis (Ventar D) gegen enteropathogene Bakterien (MHK-Wert - minimale Hemmkonzentration - in ppm)

Phytomoleküle wie z.B. Flavonoide, Polyphenole, Carotinoide und Terpene haben nachweislich entzündungshemmende Eigenschaften. Sie werden unter anderem durch Hemmung der Aktivität von entzündungsfördernden Enzymen und Molekülen hervorgerufen. So blockieren Polyphenole nachweislich die Aktivität des Nuklearfaktors Kappa B (NF- κ B), eines Transkriptionsfaktors, der eine Schlüsselrolle bei der Regulierung von Entzündungen spielt.

Phytomoleküle haben auch antioxidative Eigenschaften, die helfen können, Zellen vor Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und andere reaktive Moleküle zu schützen, die zu Entzündungen beitragen können. Es wird dementsprechend vorgeschlagen, Pflanzenextrakte als Antioxidantien in Tierfutter zu verwenden, um die Tiere vor oxidativen, durch freie Radikale verursachten, Schäden zu schützen. Phenolische OH-Gruppen in Thymol, Carvacrol und anderen Pflanzenextrakten wirken als Wasserstoffdonator für Peroxyradikale, die während des ersten Schritts der Lipidoxidation entstehen, und verzögern so die Bildung von Hydroxylperoxid (Farag et al., 1989, Djeridane et al., 2006). Thymol und Carvacrol haben eine stark-antioxidative Wirkung (Yanishlieva et al., 1999) und unterdrücken Berichten zufolge die Lipidperoxidation (Hashemipour et.al. 2013).

Insgesamt geht man davon aus, dass die entzündungshemmenden Wirkungen von Phytomolekülen auf die Kombination aus ihrer Fähigkeit, die Aktivität entzündungsfördernder Enzyme und Moleküle zu hemmen und das Immunsystem zu modulieren sowie ihren antioxidativen Eigenschaften zurückzuführen sind. Pflanzenextrakte (z. B. Carvacrol, Zimtaldehyd, Eugenol usw.) hemmen die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen aus Endotoxin-stimulierten Immun- und Epithelzellen (Lang et al., 2004, Lee et al., 2005, Liu et al., 2020). Es gibt Hinweise darauf, dass die entzündungshemmende Wirkung teilweise durch die Blockierung des NF- κ B-Aktivierungswegs vermittelt wird (Lee et al., 2005).

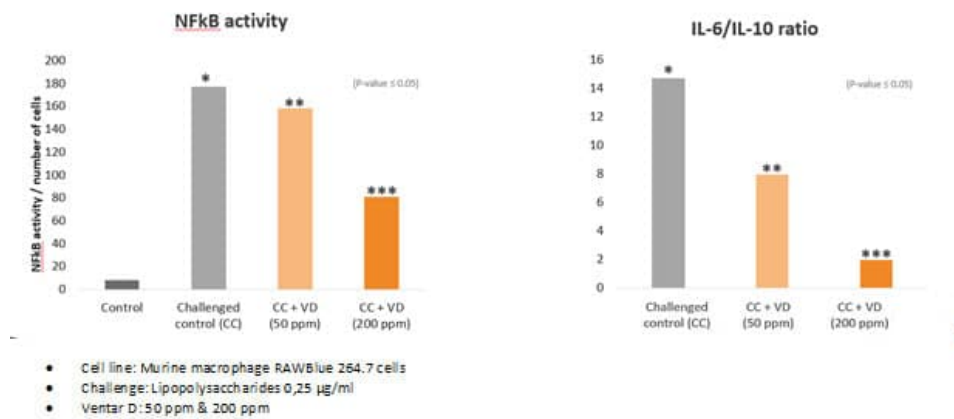


Fig. 5: Entzündungshemmende Eigenschaft eines Futtermittelzusatzes auf Phytomolekülbasis (Ventar D) – verringerte Aktivität entzündlicher Zytokine

Angemessener Schutz der Phytomoleküle ist der Schlüssel zu optimalen Ergebnissen

Es hat sich gezeigt, dass etliche phytogene Verbindungen größtenteils im oberen Teil des Verdauungstrakts absorbiert werden, was bedeutet, dass die meisten von ihnen ohne angemessenen Schutz nicht im unteren Teil des Darms, wo sie ihre Hauptfunktionen ausüben sollten, ankommen würden (Abdelli et al. 2021). Der Zusatz einer Mischung aus enkapsulierten ätherischen Ölen zu Masthähnchenfutter brachte bessere Ergebnisse als der Zusatz der phytogenen Futterzusätze (PFZ) in pulverisierter, nicht geschützter Form (Hafeez et al. 2016). Neuartige Verabreichungstechnologien wurden entwickelt, um PFZs vor Abbau und Oxidation während der Futtermittelverarbeitung und Lagerung zu schützen, die Handhabung zu erleichtern, eine langsamere Freisetzung zu ermöglichen und auf den unteren Verdauungstrakt abzielen (Starčević et al. 2014). Die speziellen Schutztechniken, die bei der kommerziellen Herstellung einer Mischung aus ätherischen Ölen/Phytomolekülen eingesetzt werden, sind entscheidend, um die gesteckten Ziele mit bemerkenswerter Beständigkeit zu erreichen.

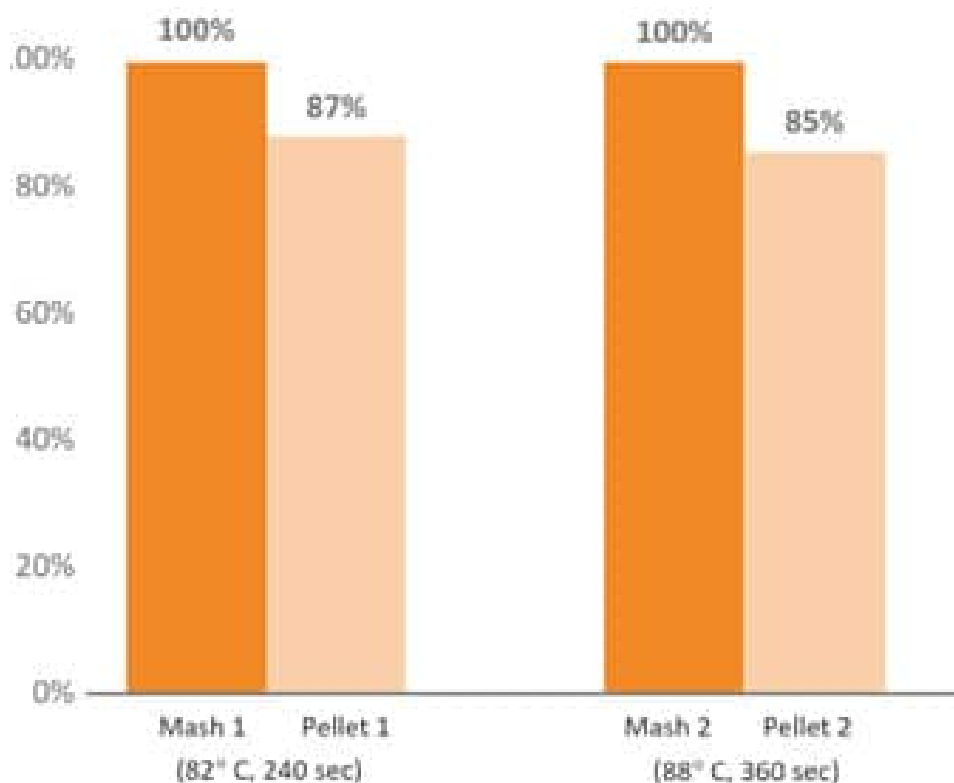


Fig. 6: Stabilität von einem auf Phytomolekülen basierenden Futtermittelzusatz (Ventar D) bei der Pelletierung mit hohen Temperaturen und längeren Konditionierungszeiten

Mischung aus Phytomolekülen optimiert die Produktionsleistung

Der Verzicht auf Antibiotika in der Geflügelproduktion kann ein Problem für die Kontrolle der Mortalität und die Aufrechterhaltung der Produktionsleistung der Tiere darstellen. Es hat sich gezeigt, dass phytogene Futterzusätze aufgrund ihrer antimikrobiellen, entzündungshemmenden, antioxidativen und verdauungsfördernden Eigenschaften [die Produktionsleistung](#) von Geflügel [verbessern](#). Die verbesserte Nährstoffverdaulichkeit durch phytogene Futtermittelzusätze (PFZ) könnte auf deren Fähigkeit zurückzuführen zu sein, Appetit, Speichelsekretion, Darmschleimproduktion, Gallensäuresekretion und die Aktivität von Verdauungsenzymen wie Trypsin und Amylase zu stimulieren sowie die Darmmorphologie positiv zu beeinflussen (Oso et al. 2019). Ätherische Öle werden in der Geflügelproduktion als Wachstumsförderer angesehen und zeigen starke antimikrobielle und kokzidiostatische Aktivitäten (Zahi et al., 2018). PFZs beeinflussen Gewichtszunahme und Futterverwertung bei Geflügel in positiver Weise (Khattak et al. 2014, Zhang et al. 2009).

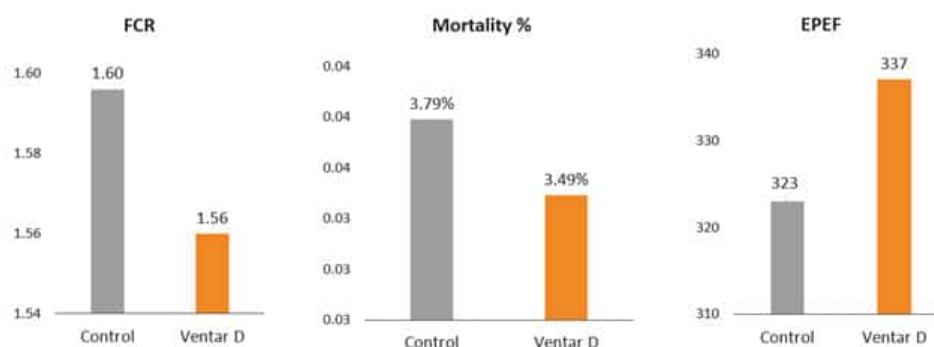


Fig. 7: Futtermittelzusatz auf Basis von Phytomolekülen verbessert im Feldversuch bei Masthähnchen die Futterverwertung und senkt die Mortalität

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Darmgesundheitsmanagement eine enorme Herausforderung in der ABF-Hähnchenproduktion darstellt. Dieser Herausforderung muss sich gestellt werden, um das Wohlbefinden der Tiere und damit eine optimale Leistung zu sichern. Der Einsatz von Antibiotika als Präventivmaßnahme in der Masthähnchenproduktion ist immer noch weit verbreitet, doch angesichts der steigenden Nachfrage nach antibiotikafreien Produkten müssen alternative Methoden zur Erhaltung der Darmgesundheit eingesetzt werden. Dazu gehören die Verwendung von Futtermittelzusätzen, die die Darmgesundheit fördern, und angemessene Managementpraktiken, wie die Umsetzung von Biosicherheitsmaßnahmen, die Aufrechterhaltung optimaler Umweltbedingungen, ausreichend Platz und angemessene Belüftung sowie die Reduzierung von Stress. Leider jedoch gibt es keine Einheitslösung für das Darmgesundheitsmanagement in der ABF-Hähnchenmast. Wichtig ist, die Darmgesundheit der Tiere kontinuierlich zu überwachen und einzuschätzen und gegebenenfalls Anpassungen vorzunehmen. Darüber hinaus sollten Forschung und Entwicklung in diesem Bereich gefördert werden, um neue und innovative Wege zur Erhaltung der Darmgesundheit in der ABF-Masthähnchenproduktion zu finden.

Insgesamt ist das Darmgesundheitsmanagement eine erhebliche Herausforderung, die einen vielschichtigen Ansatz und kontinuierliche Überwachung und Management erfordert. Durch die Umsetzung geeigneter Strategien und den Einsatz neuer Technologien können Geflügelhalter Gesundheit und Wohlbefinden ihrer Tiere sicherstellen und gleichzeitig die wachsende Nachfrage nach antibiotikafreien Produkten nachhaltig befriedigen.

Literatur:

- Abdelli N, Solà-Oriol D, Pérez JF. Phytogenic Feed Additives in Poultry: Achievements, Prospective and Challenges. *Animals (Basel)*. 2021 Dec 6;11(12):3471.
- Bailey R. A. 2010. Intestinal microbiota and the pathogenesis of dysbacteriosis in broiler chickens. PhD thesis submitted to the University of East Anglia. Institute of Food Research, United Kingdom
- Choct M. Managing gut health through nutrition. *British Poultry Science* Volume 50, Number 1 (January 2009), pp. 9–15.
- De Gussem M, "Coccidiosis in Poultry: Review on Diagnosis, Control, Prevention and Interaction with Overall Gut Health," *Proceedings of the 16th European Symposium on Poultry Nutrition*, Strasbourg, 26-30 August, 2007, pp. 253-261.
- Dorman, H.J. and S.G. Deans. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol*, 88 (2000), pp. 308-316
- Djeridane A., M. Yousfi M, Nadjemi B, Boutassouna D., Stocker P., Vidal N. Antioxidant activity of some Algerian medicinal plant extracts containing phenolic compounds. *Food Chem*, 97 (2006), pp. 654-660
- Farag R. S., Daw Z.Y., Hewedi F.M., El-Baroty G.S.A. Antimicrobial activity of some Egyptian spice essential oils. *J Food Prot*, 52 (1989), pp. 665-667
- Gadde U., Kim W.H., Oh S.T., Lillehoj H.S. Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: A review. *Anim. Health Res. Rev.* 2017; 18:26–45.
- Guo, F.C., Kwakkel, R.P., Williams, B.A., Li, W.K., Li, H.S., Luo, J.Y., Li, X.P., Wei, Y.X., Yan, Z.T. and Verstegen, M.W.A., 2004. Effects of mushroom and herb polysaccharides, as alternatives for an antibiotic, on growth performance of broilers. *British Poultry Science*, 45(5), pp.684-694.
- Hafeez A., Männer K., Schieder C., Zentek J. Effect of supplementation of phytogenic feed additives (powdered vs. encapsulated) on performance and nutrient digestibility in broiler chickens. *Poult. Sci.* 2016; 95: 622-629.
- Hammer K.A., Carson C.F., Riley T.V. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J Appl Microbiol*, 86 (1999), pp. 985-990
- Hashemipour H, Kermanshahi H, Golian A, Veldkamp T. Effect of thymol and carvacrol feed supplementation on performance, antioxidant enzyme activities, fatty acid composition, digestive enzyme activities, and immune response in broiler chickens. *Poultry Science*. Volume 92. Issue 8. 2013, Pp 2059-2069
- Khattak F., Ronchi A., Castelli P., Sparks N. Effects of natural blend of essential oil on growth performance, blood biochemistry, cecal morphology, and carcass quality of broiler chickens. *Poult. Sci.* 2014; 93: 132-137
- Kraehenbuhl, J.P. & Neutra, M.R. (1992) Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiology Reviews*, 72: 853-879. Krishan and Narang J. *Adv. Vet. Anim. Res.*, 1(4): 156-162, December 2014
- Lang A., Lahav M., Sakhnini E, Barshack I., Fidler H. H., Avidan B. Allicin inhibits spontaneous and TNF- α induced secretion of proinflammatory cytokines and chemokines from intestinal epithelial cells. *Clin Nutr*, 23 (2004), pp. 1199-1208
- Lee S.H., Lee S.Y., Son D.J., Lee H., Yoo H.S., Song S. Inhibitory effect of 2'-hydroxycinnamaldehyde on nitric oxide production through inhibition of NF-kappa B activation in RAW 264.7 cells *Biochem Pharmacol*, 69 (2005), pp. 791-799
- Liu, S., Song, M., Yun, W., Lee, J., Kim, H. and Cho, J., 2020. Effect of carvacrol essential oils on growth performance and intestinal barrier function in broilers with lipopolysaccharide challenge. *Animal Production Science*, 60(4), pp.545-552.
- Mitsch, P., Zitterl-Eglseer, K., Köhler, B., Gabler, C., Losa, R. and Zimpernik, I., 2004. The effect of two

different blends of essential oil components on the proliferation of *Clostridium perfringens* in the intestines of broiler chickens. *Poultry science*, 83(4), pp.669-675.

Mohammadi Gheisar M., Kim I.H. Phytobiotics in poultry and swine nutrition—A review. *Ital. J. Anim. Sci.* 2018; 17: 92-99.

Oso A.O., Suganthi R.U., Reddy G.B.M., Malik P.K., Thirumalaisamy G., Awachat V.B., Selvaraju S., Arangasamy A., Bhatta R. Effect of dietary supplementation with phytogenic blend on growth performance, apparent ileal digestibility of nutrients, intestinal morphology, and cecal microflora of broiler chickens. *Poult. Sci.* 2019; 98: 4755-4766

Oviedo-Rondón, Edgar O., et al. "Ileal and caecal microbial populations in broilers given specific essential oil blends and probiotics in two consecutive grow-outs." *Avian Biology Research* 3.4 (2010): 157-169.

Petersen C. and June L. Round. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology* (2014)16(7), 1024-1033

Starčević K., Krstulović L., Brozić D., Maurić M., Stojević Z., Mikulec Ž., Bajić M., Mašek T. Production performance, meat composition and oxidative susceptibility in broiler chicken fed with different phenolic compounds. *J. Sci. Food Agric.* 2014; 95: 1172-1178.

Yanishlieva, N.V., Marinova, E.M., Gordon, M.H. and Raneva, V.G., 1999. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chemistry*, 64(1), pp.59-66.

Yegani, M. and Korver, D.R., 2008. Factors affecting intestinal health in poultry. *Poultry science*, 87(10), pp.2052-2063.

Zhai, H., H. Liu, Shikui Wang, Jinlong Wu and Anna-Maria Klünter. "Potential of essential oils for poultry and pigs." *Animal Nutrition* 4 (2018): 179 - 186.

Zhang G.F., Yang Z.B., Wang Y., Yang W.R., Jiang S.Z., Gai G.S. Effects of ginger root (*Zingiber officinale*) processed to different particle sizes on growth performance, antioxidant status, and serum metabolites of broiler chickens. *Poult. Sci.* 2009; 88: 2159-2166.

Was Sie schon immer über die nekrotisierende Enteritis beim Geflügel wissen wollten. Ein Überblick



by **Inge Heinzl, Marisabel Caballero, Ajay Bhoyar**, EW Nutrition

Die Eliminierung von nekrotisierender Enteritis (NE) aus Ihrem Bestand beginnt damit, die Krankheit zu verstehen, zu wissen, wie man sie verhindern kann und ob/wie es möglich ist, Auswirkungen von NE auf den Bestand zu mildern.



Nekrotisierende Enteritis ist eine Geflügelkrankheit, die durch ein übermäßiges Wachstum von *Clostridium perfringens* Typ A und in geringerem Maße Typ C im Dünndarm verursacht wird. Die Toxine dieser Bakterien schädigen die Darmwand. Im Allgemeinen tritt nekrotisierende Enteritis bei Masthähnchen im Alter von 2-6 Wochen auf. Subklinische Formen sind gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Futterverwertung. Klinische Formen führen zu schweren Problemen und einer erhöhten Bestandssterblichkeit in sehr kurzer Zeit.

Nekrotisierende Enteritis ist die Ursache für jährliche Verluste in Höhe von 6 Milliarden US-Dollar weltweit in der Geflügelproduktion – und diese vormals kontrollierbare Krankheit nimmt zu. Ein Grund dafür ist der freiwillige oder gesetzlich vorgeschriebene reduzierte Einsatz von Antibiotika in der Tierproduktion. Dieser Trend ergibt sich aus einem steigenden Auftreten antimikrobieller Resistenzen und aus den Anforderungen der Verbraucher. Ein weiterer Grund für das wieder verstärkte Auftreten von NE ist die Reduktion von Ionophoren, die neben ihrer Aktivität gegen Kokzidien auch Wirksamkeit gegen Clostridien zeigen. Wenn Lebendimpfstoffe gegen Kokzidien verwendet werden, ist die Anwendung dieser Ionophore nicht möglich und Clostridien / nekrotisierende Enteritis nehmen zu (Williams, 2005).

Nekrotisierende Enteritis und Kokzidiose sind weit verbreitet bei allen Geflügelarten, für Masthähnchen im Besonderen stellt diese Krankheit jedoch ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar.

Die klinische und subklinische Form von NE

Die klinische Form



(c) Rob Moore

... ist gekennzeichnet durch akuten, dunklen Durchfall, der zu nasser Eintreu führt. Die Herdensterblichkeit steigt plötzlich um bis zu 1% pro Tag nach Auftreten der ersten klinischen Symptome (Ducatelle und Van Immerseel, 2010) und summiert sich teilweise auf bis zu 50% (Van der Sluis, 2013). Die Tiere haben zerzauste Federn, sind lethargisch und zeigen keinen Appetit.

Bei der Nekropsie fallen typischerweise aufgeblähte Gedärme mit einer aufgerauten Schleimhautoberfläche, Läsionen und bräunlichen (diphtherischen) Pseudomembranen auf. Größere Mengen an wässriger, brauner, blutdurchsetzter Flüssigkeit sind zu sehen und das Tier verströmt einen üblen Geruch. Die Leber ist dunkel, geschwollen und fest, die Gallenblase ist aufgetrieben (Hofacre et al., 2018).

Bei **perakuter** nekrotisierender Enteritis können die Tiere ohne vorherige Anzeichen sterben.

Die subklinische Form



Wenn die Tiere unter der subklinischen Form leiden, führen chronische Schäden an der Darmschleimhaut und eine erhöhte Schleimmenge im Dünndarm zu einer Beeinträchtigung der Verdauung. Eine deshalb geringere Absorption von Nährstoffen hat eine schlechtere FCR und damit eine geringere Wachstumsleistung zur Folge, was sich um Tag 35 bemerkbar macht.

Da Futtermittel etwa 65-75% der Produktionskosten bei Masthähnchen ausmachen, erhöht eine schlechte Futterverwertung die Produktionskosten und beeinflusst damit die Rentabilität erheblich. Aus Mangel an klaren Symptomen bleibt diese subklinische Form der Krankheit oft unbehandelt und wirkt sich dauerhaft auf die Produktionseffizienz aus.

Krankheitserreger

Verantwortlich für die nekrotisierende Enteritis sind grampositive, anaerobe Bakterien. Dabei handelt es sich um spezifische Stämme von *Clostridium perfringens* Typ A und, in geringerem Maße, Typ C (Keyburn et al., 2008).

Clostridien kommen in erster Linie im Boden vor, wo organische Substanzen abgebaut werden, außerdem im Abwasser und im Magen-Darm-Trakt von Tieren und Menschen. Sie produzieren Sporen, die extrem widerstandsfähig gegen Umwelteinflüsse (Wärme, Bestrahlung, Austrocknung) sowie auch einige Desinfektionsmittel sind und mehrere Jahre überleben können. Unter geeigneten Bedingungen können sich diese Bakterien über *Sporen* im Futter oder in der Einstreu sogar vermehren.

Clostridium perfringens Bakterien sind natürliche Bewohner des Hühnerdarms. In gesunden Tieren findet man normalerweise eine Mischung aus verschiedenen Stämmen in Konzentrationen von 10^2 - 10^4 KBE/g Darminhalt (McDevitt et al., 2006). Die Krankheit beginnt, wenn *C. perfringens* sich im Dünndarm vermehrt. In der Regel geschieht dies aufgrund einer Kombination verschiedener Faktoren wie z.B. hohe Mengen an Protein im Futter, geringe Immunität und ein Ungleichgewicht in der Darmflora. Dann steigt die Zahl auf 10^7 - 10^9 KBE/g Darminhalt (Dahiya et al., 2005).

NetB, ein wichtiger Virulenzfaktor für NE

Um sich in einem Wirt anzusiedeln sind *Clostridium* Spp. und andere Krankheitserreger auf Virulenzfaktoren angewiesen (siehe Infobox). Zu diesen Virulenzfaktoren gehören beispielsweise die Voraussetzungen, um sich im Wirt festzusetzen, dem Immunsystem zu entgehen oder es zu unterdrücken, um an Nährstoffe zu gelangen und um sich in die Darmzellen einzuschleusen. Jahrelang wurde angenommen, dass das von *C. perfringens* produzierte α -Toxin an der Entwicklung der Krankheit beteiligt und ein wichtiger Virulenzfaktor ist. Im Jahr 2008 fanden Keyburn und Mitarbeiter jedoch einen weiteren wichtigen Virulenzfaktor. Sie verwendeten für *ihren Versuch eine Mutante von C. perfringens*. Diese Mutante ist nicht in der Lage, α -Toxin zu produzieren, verursacht aber dennoch nekrotisierende Enteritis.

Der Versuch identifizierte ein weiteres Toxin, das nur bei Hühnern zu finden ist, die an nekrotisierender Enteritis leiden: *Das von Clostridium perfringens* produzierte NetB (necrotic enteritis B-like toxin). NetB ist ein porenbildendes Toxin. Porenbildende Toxine sind Exotoxine, die in der Regel von pathogenen Bakterien produziert werden, es gibt jedoch auch andere Mikroorganismen, die dazu in der Lage sind. Diese Toxine zerstören die Membranintegrität von Darmwandzellen. Ausfließende Zellinhalte können von den Bakterien als Nährstoffe genutzt werden. Wenn Immunzellen auf diese Weise zerstört werden, könnte das eine Beeinträchtigung der Immunreaktion zur Folge haben (Los et al., 2013).

Darüber hinaus produzieren pathogene Stämme von *C. perfringens* Bakteriozine, um die Vermehrung harmloser *Clostridium* Spp.-Stämme zu hemmen und die normale Darmflora von Hühnern zu verdrängen (Riaz et al., 2017). Das wichtigste davon ist Perfrin (Timbermont et al., 2014).

Beispiele für Virulenzfaktoren

1. **Adhäsine**
Ermöglichen es dem Erreger, sich im Wirt festzusetzen, sich anzuheften, z. B. über Fimbrien. Pili ermöglichen den Austausch von RNA oder DNA zwischen Krankheitserregern.
2. **Invasionsfaktoren**
Erleichtern dem Erreger das Eindringen und die Verbreitung (Invasions- und Verbreitungsenzyme). Beispiele: Hyaluronidase, die die Hyaluronsäure des Bindegewebes angreift oder Geißeln zur Fortbewegung der Erreger.
3. **Giftstoffe**
Beeinträchtigen die Funktion der Wirtszellen oder zerstören sie; z.B. Endotoxine (Lipopolysaccharide), Exotoxine
4. **Maßnahmen zur Umgehung der Immunabwehr**
Ermöglichen es dem Erreger, die Abwehrstrategien des Wirtes zu unterlaufen (z. B. Antiphagozytosefaktoren bieten Schutz vor einem Angriff durch Phagozyten; Inaktivierung spezifischer Antikörper durch Enzyme).

Ein Huhn mit einer **optimalen Darmgesundheit** ist **weniger anfällig für NE**.

Zusätzliche **prädisponierende Faktoren** sind notwendig: Nährstoffe müssen bereitgestellt und die Darmumgebung entsprechend vorbereitet werden, um eine Verbreitung dieser Krankheitserreger und damit den Ausbruch der Krankheit zu ermöglichen (Van Immerseel et al., 2008; Williams, 2005).

Prädisponierende Faktoren

Futter: Zusammensetzung und Partikelgröße

Die Rolle der Futtermittel bei der Entwicklung von nekrotisierender Enteritis sollte nicht unterschätzt werden. Hier sind Stoffe zu nennen, die eine für *C. perfringens* günstige Darmumgebung schaffen.

NSPs

Nicht-Stärke-Polysaccharide

Wirkungsweise:

- erhöhen die Viskosität
- verringern die Passagerate
- verringern die Verdaulichkeit anderer Nährstoffe
- dienen als Nährstoff

mehr Nährstoffe für *C. perfringens* verfügbar

- stimulieren die Schleimproduktion

anaerobe Umgebung

Van der Sluis, 2013
Kallikoudas und Nijerve (1998); - Annett et al. (2002)

Eiweiß und Fett

Übermäßiger Proteingehalt

Schlecht verdauliches Protein

vor allem Eiweiß (Fischmehl) mit hohen Konzentrationen von Zink / Glycin

Wirkungsweise:

- hohe Proteinkonzentrationen im GIT
- dienen als Substrat für Bakterien

Verschiebung des Gleichgewichts der Darmflora
(Antoniussen et al., 2016)

Tierisches Fett

Wirkungsweise:

Höherer pH-Wert und höhere Konzentration an Gallensalz

erhöhtes Wachstum von *C. perfringens*
(Kearnsborg et al., 2002)

Partikelgröße

Keine einheitliche Partikelgröße

erhöhtes Auftreten von NIE

(Branton et al., 1987)

Fein gemahlen

Wirkungsweise:

- Aktivität des Muskelmagens ↓
- pH ↑, GIT-Passagezeit ↓

Vermehrung pathogener Mikroben

(*Salmonellen*, *Campylobacter*, *Clostridium* ...) ↓

(im Vergleich zu grobem Mais)

(Rougé et al., 2010;

Santos et al., 2008;

Singh et al., 2014)

Mykotoxinkontamination

Mykotoxine schädigen die Darmintegrität und schaffen ideale Bedingungen für die Proliferation von *Clostridium perfringens*.

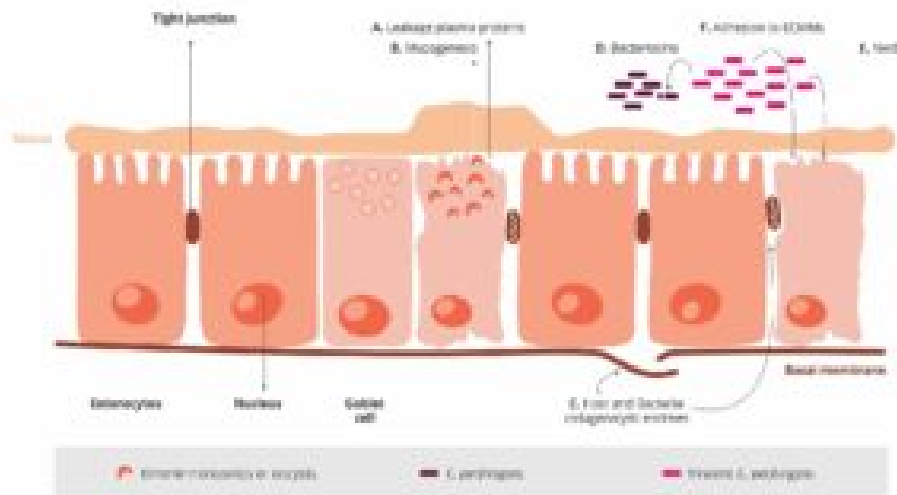
Mykotoxine haben keine direkte Wirkung auf die Verbreitung von *C. Perfringens*, die Toxinproduktion oder die NetB-Transkription. Mykotoxine beeinträchtigen jedoch die Darmgesundheit und schaffen eine günstige Umgebung für den Erreger. Beispiele:

1. Durch Angriff der Darmbarriere und die Beschädigung des Epithels schafft DON gute Bedingungen für die Proliferation von *C. Perfringens*. Die dadurch möglicherweise resultierende Durchlässigkeit des Epithels und eine verminderte Absorption von Proteinen aus dem Futter können zu einer höheren Restmenge an Proteinen im Dünndarm führen. Diese Proteine können als Nährstoffe für den Erreger dienen (Antonissen et al., 2014).
2. Fusariumtoxine verringern außerdem die Anzahl an Milchsäure produzierenden Bakterien, was zu einer Verschiebung des mikrobiellen Gleichgewichts führt (Antonissen et al., 2016.).

Eimeria ssp.

Ein intaktes Darmepithel ist die beste Abwehr gegen potenzielle Krankheitserreger wie *C. perfringens*. Hier kommen Kokzidien ins Spiel. Moore (2016) zeigte, dass *Eimeria*-Arten durch Schädigung des Darmepithels *C. perfringens* einen Zugang zu den Darmbasaldomänen des Schleimhautepithels liefern. Dort findet dann die erste Phase des pathologischen Prozesses statt. *C. perfringens* dringt in die Lamina propria ein und schädigt das Darmepithel (Olkowski et al., 2008). Die austretenden Plasmaproteine und der produzierte Schleim, sind reichhaltige Nährstoffquellen (Van Immerseel et al., 2004; Collier et al., 2008). Zusätzlich bewirkt die Kokzidiose eine Verschiebung des mikrobiellen Gleichgewichts im Darm. Die Anzahl von z.B. *Candidatus savagella* wird verringert, was eine Aktivierung der angeborenen Immunabwehr zur Folge hat.

▪



1. A. *Eimeria* verursachen den Austritt von Plasmaproteinen durch Zerstörung von Epithelzellen
2. B. Sie erhöhen die Schleimproduktion im Darm

A+B führen zu einer Erhöhung der verfügbaren Nährstoffe und schaffen ein günstiges Umfeld für die Proliferation von *C. perfringens*

Nicht nur *Eimeria* spp., auch andere Krankheitserreger (z.B. *Salmonella* Spp., Ascaris- Larven, Viren) und die schon erwähnten Mykotoxine, die die Darmschleimhaut schädigen, können den Weg für eine *C. perfringens*-Infektion ebnen. Prädisponierende Faktoren wie nasse Einstreu, deren Feuchtigkeit für die Sporulation von *Eimeria* Spp. Oozysten wichtig ist, müssen auch als fördernd für nekrotisierende Enteritis betrachtet werden (Williams, 2005).

Immunsuppressive Faktoren

Neben den bereits beschriebenen Einflussfaktoren Futter, Mykotoxine und Kokzidien müssen noch andere erwähnt werden. Im Allgemeinen kann man sagen, dass alles, was Stress bei den Tieren auslöst, das Gleichgewicht der Darmflora stört. Die daraus resultierende Unterdrückung des Immunsystems erhöht das Risiko einer nekrotisierenden Enteritis (Tsiouris, 2016). Zu diesen Faktoren gehören:

Bakterien: Shivaramaiah und Mitarbeiter (2011) ermittelten eine *Salmonella* Typhimurium-Infektion bei frisch geschlüpften Küken als potentiellen prädisponierenden Faktor für NE. Die frühe Infektion verursacht erhebliche Schäden am Darm (Porter et al., 1998). Weiterhin zeigten Hassan et al. (1994), dass eine Infektion mit *Salmonella* typhimurium die Entwicklung der Lymphozyten negativ beeinflusst, was sich zusätzlich fördernd auf eine Kolonisierung mit *Clostridium perfringens* auswirken könnte.

Viren: Infektiöse Bursitis ist dafür bekannt, die Schwere von Infektionen mit Salmonellen, Staphylokokken, aber auch Clostridien zu erhöhen. Auch die Marek-Krankheit gilt als eine Clostridien fördernde Viruserkrankung.

Stress: Der Darmtrakt reagiert besonders empfindlich auf jede Art von Stress. Stress wird z.B. verursacht durch zu hohe Temperaturen, hohe Besatzdichten oder einen abrupten Futterwechsel.



Behandlung

In akuten Fällen sollte der Landwirt auf jeden Fall einen Tierarzt konsultieren und seine Tiere behandeln.

Da eine Behandlung in diesem Fall immer über Futter oder Wasser erfolgt, können dementsprechend nur Tiere behandelt werden, die noch Wasser oder Futter aufnehmen.

Antibiotika

Zur Behandlung von akuter NE werden normalerweise Antibiotika, die sich gegen grampositive Bakterien richten, verwendet. Die Wahl des Antibiotikums sollte dabei dem Tierarzt überlassen werden. Er kennt den Wirkmechanismus und kann eventuelle Resistenzprobleme auf dem Betrieb / im Bestand berücksichtigen.

Ein prophylaktischer Einsatz von Antibiotika wird nicht empfohlen. In vielen Ländern ist dieser Einsatz bereits verboten, um **Antimikrobielle Resistenz** (AMR) zu reduzieren.

Antimikrobielle Resistenz (AMR)

Einige Bakterien reagieren aufgrund genetischer Mutationen weniger empfindlich auf bestimmte Antibiotika. Sie sind in der Lage:

- die Produktion von Enzymen stimulieren, die Antibiotika abbauen oder modifizieren und damit inaktivieren (1).
- die Eintrittspforten von Antibiotika zu beseitigen oder die Entwicklung von Pumpen zu fördern, die das Antibiotikum ausschleusen bevor es wirken kann (2).
- Moleküle, an die das Antibiotikum bindet (die "Zielobjekte") zu verändern oder zu beseitigen.

Das bedeutet, dass bei Verwendung eines bestimmten Antibiotikums Bakterien, die gegen dieses Antibiotikum resistent sind, überleben. Da sie jetzt keine Konkurrenten mehr haben, können sie sich bestens vermehren.

Leider kann diese Resistenz mit Hilfe von "Resistenzgenen" übertragen werden

- an Tochterzellen
- über deren Aufnahme von abgestorbenen Bakterien (3)
- durch Gentransfer von Bakterium zu Bakterium (4)
- durch Viren (5)

Jede Anwendung von Antibiotika fördert die Entwicklung von Resistenzen (Robert Koch Institut, 2019). Eine kurze Anwendung oder eine Anwendung mit niedriger Dosierung gibt den Bakterien die Möglichkeit, sich anzupassen.

Bakteriophagen

Experimente mit Phagen zeigten ein langsames Fortschreiten der Krankheit und eine verminderte Ausprägung der Symptome von nekrotisierender Enteritis (Miller et al., 2010). Durch die orale Anwendung eines Bakteriophagencocktails konnten Miller et al. die Sterblichkeit bei *C. perfringens* im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle um 92 % senken.

Wirkungsweise: Mit Hilfe von hochentwickelten Enzymen, den Endolysinen, sind Bakteriophagen in der Lage, die bakterielle Zellwand zu verdauen, und ihre Nachkommen in die Wirtszelle einzuschleusen (Fischetti, 2010). Eine Genehmigung für die Anwendung von Phagen seitens der EFSA steht noch aus.

Prävention

Eine Krankheit zu verhindern ist immer besser – und kostengünstiger – als sie zu behandeln.

Aber wie?

Am besten senkt man die Wahrscheinlichkeit für NE, indem man alle Faktoren, die die Vermehrung von *Clostridium perfringens* begünstigen und die Immunantwort der Tiere beeinträchtigen, möglichst eliminiert.

Neben der Elimination dieser prädisponierenden Faktoren liegt der Fokus auch auf:

- Balance der [Darmflora](#)
- Optimierung der Darmfunktion und Integrität
- Aufrechterhaltung der Immunität

Biosicherheit

Es gibt Hinweise darauf, dass die meisten *Clostridium*-Stämme, die von an nekrotisierender Enteritis leidenden Vögeln isoliert wurden, die Krankheit auch im Experiment auslösen können. Stämme, die von gesunden Vögeln isoliert wurden, sind dazu nicht in der Lage. Dies bestätigt, dass nur bestimmte Stämme problematisch sind (Ducatelle und Van Immerseel, 2010).

Daher ist es von höchster Bedeutung, die Einschleusung dieser pathogenen Stämme in den Betrieb auf jeden Fall zu vermeiden.

- Strenge [Biosicherheitsmaßnahmen!](#)
- Separate Kleidung / Stiefel und in jedem Geflügelstall die Möglichkeit, Hände zu waschen und zu desinfizieren
- Mindestens 14 Tage Leerstand bis zur Neubelegung der Ställe

Spezifische Maßnahmen gegen Kokzidiose

1. Impfung

Laut Parasitologen können 7 bis 9 *Eimeria*-Arten bei Hühnern nachgewiesen werden, eine Kreuzreaktivität besteht nicht. Eine wirksame Impfung muss dementsprechend sporulierte Oozysten der kritischsten pathogenen *Eimeria*-Arten enthalten (*E. acervulina*, *E. maxima*, *E. tenella*, *E. necatrix* und *E. brunetti*). Je mehr Arten im Impfstoff enthalten sind, desto besser. Durch eine inkorrekte Anwendung kann die Impfung jedoch unwirksam sein oder sogar Reaktionen bei den Tieren hervorrufen, die zu NE führen können

(Mitchell, 2017).

1. Kokzidiostatika

Bei der Anwendung von Kokzidiostatika ist es wichtig, zwischen chemischen (synthetischen Verbindungen) und ionophoren (Polyether-Antibiotika) Kokzidiostatika mit unterschiedlichen Wirkungsweisen abzuwechseln, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden.

Ionophore haben eine spezielle Wirkungsweise: sie töten die Oozysten ab, und verhindern damit eine Infektion des Geflügels. Da sie sehr klein sind, können die Moleküle der Ionophoren aufgenommen und in die äußere Membran des Sporozoits diffundiert werden. Dort senken sie den Konzentrationsgradienten. Die folgende Ansammlung von Wasser führt zum Bersten des Sporozoits.

Fütterung

Den Einsatz von Nicht-Stärke-Polysacchariden (NSPs) aus Getreide minimieren

Um eine "Fütterung" von *Clostridium perfringens* zu verhindern, sollte ein hoher Gehalt an wasserlöslichen, aber unverdaulichen NSPs und damit an Weizen, Weizennebenprodukten und Gerste vermieden oder zumindest minimiert werden. Darüber hinaus ist es von Vorteil Xylanasen in die Futterformulierung einzubeziehen, um die schädlichen Auswirkungen der NSPs zu reduzieren und die Nutzung der Energie aus dem Futter zu verbessern. Anstelle der oben genannten Getreidearten könnte Mais im Futter verwendet werden. Mais gilt als eine perfekte Komponente für Masthähnchen-Rationen aufgrund seines hohen Energiegehalts und seiner hohen Nährstoffverfügbarkeit.

Formulierung von eiweißarmen Rationen/Rationen mit hochverdaulichen Aminosäuren

Zur Minderung des Risikos einer nekrotisierenden Enteritis könnte die Fütterung von proteinarmen Rationen, die mit kristallinen Aminosäuren ergänzt werden, vorteilhaft sein (Dahiya et al., 2007). Der Zusatz von Proteasen verbessert die Proteinverdaulichkeit und reduziert damit die Proliferation von *C. perfringens*.

Tierische Fette und Fette minderer Qualität im Futter vermeiden bzw. minimieren

Durch die Fütterung von tierischen Fetten und Fetten minderer Qualität erhöht sich oft die Anzahl von *Clostridium perfringens*, daher sollten sie, wenn möglich, durch pflanzliche bzw. hochwertigere Fette ersetzt werden.

Futterbeschaffenheit

In Bezug auf die Futterbeschaffenheit stellten Engberg et al. (2002) fest, dass Tiere mit Pelletfütterung eine geringere Anzahl von *Clostridium perfringens* im Zäkum und Rektum aufwiesen als mit Maischefütterung. Branton und Mitarbeiter (1987) berichteten von einer niedrigeren Mortalitätsrate durch die Fütterung von Futtermitteln aus der Walzenmühle (grob gemahlen) als aus der Hammermühle.

Zusatzstoffe

Additive können entweder verwendet werden, um direkt eine Vermehrung von *Clostridium perfringens* zu verhindern oder um die Umweltbedingungen für eine Vermehrung von *C. perfringens* zu verschlechtern.

Probiotika

Diese lebenden Mikroben werden eingesetzt, um eine neue Darmflora zu etablieren, eine bestehende zu erhalten oder die Darmflora wiederherzustellen.

Wirkungsweise:

- Probiotika konkurrieren mit pathogenen Bakterien um Substrate und Bindungsstellen
- sie produzieren antimikrobielle Substanzen, die das Wachstum pathogener Bakterien hemmen (Gillor et al., 2008)
- sie binden und neutralisieren Enterotoxine (Mathipa und Thantsha, 2017)
- sie fördern die Immunfunktion des Wirts (Yang et al., 2012)

Präbiotika

- Diese Futtermittelzusätze dienen als Substrate, um nützliche Bakterien im Darm zu fördern.

Wirkungsweise:

- D-Mannose oder Fruktose, Stärkearten, die von Vögeln nicht verdaut werden können, stimulieren selektiv das Wachstum und die Aktivität der "guten" Darmflora
- Fructooligosaccharide reduzieren *C. perfringens* und *E. coli* im Darm und erhöhen die Vielfalt von *Lactobacillus* Spp. (Kim et al., 2011)
- Galactooligosaccharide, in Kombination mit einem *B. lactis*-basierten Probiotikum, sollen nach Berichten von Jung et al. (2008), selektiv die Proliferation von *Bifidobacterium* spp. fördern.

Organische Säuren

Organische Säuren werden oft in Futterrationen verwendet, um die Darmgesundheit zu verbessern.

Wirkungsweise:

- niedriger pH-Wert fördert nützliche Bakterien
- Caprylsäure unterdrückt *C. perfringens*, aber auch *Salmonella* Spp. indem sie deren Nutzung von Glucose hemmt (Skrivanova et al., 2006)
- Lauric-, Zitronen-, Öl- und Linolsäure sowie mittelkettige Fettsäuren (C8-C14) behindern das Wachstum von *C. perfringens*

Phytomoleküle

[Phytomoleküle](#), auch als sekundäre Pflanzenstoffe bekannt, werden seit Jahrhunderten gegen Krankheitserreger eingesetzt. Im Allgemeinen gelten zwei Untergruppen dieser Stoffe als wirksam gegen *Clostridium perfringens*:

Tannine

- Viele Studien haben die Wirksamkeit von Tanninen gegen verschiedene Krankheitserreger wie Helminthen, *Eimeria*, Viren und Bakterien gezeigt
- Extrakte aus Kastanien- und Quebrachobäumen wirken nicht nur gegen *C. perfringens*, sondern auch gegen deren Toxine (Elizondo et al., 2010)
- Tannine zeigen Wirkung gegen *Eimeria* (Cejas et al., 2011) und *Salmonella* Sp., zwei prädisponierende Faktoren für NE.

Ätherische Öle

- Da ätherische Öle hydrophob sind, können sie mit den Lipiden der Membran von *C. perfringens* interagieren.
- Sie können sich in die bakterielle Membran einlagern und ihre Integrität stören.
- Dies erhöht die Durchlässigkeit der Zellmembran für Ionen und andere kleine Moleküle wie ATP, was zur Abnahme des elektrochemischen Gradienten über der Zellmembran und zum Verlust von Energieäquivalenten führt.

Neben ihrer direkten Wirkung auf *Clostridium* Spp. verbessern viele Phytomoleküle [die Darmgesundheit](#) und helfen, eine Proliferation von *Clostridium* Spp. und damit nekrotisierende Enteritis zu verhindern.

Binder für Mykotoxine/bakterielle Toxine

Diese Binder wirken auf zweierlei Weise:

- Durch Bindung von Mykotoxinen können Schäden am Darmepithel – eine Voraussetzung für die Vermehrung von Clostridien – reduziert oder sogar verhindert werden.
- Durch Bindung der von *Clostridium perfringens* produzierten Toxine können Auftreten oder Schweregrad von Läsionen vermindert werden:

Alpha-Toxin (Phospholipase C) hydrolysiert Membranphospholipide, schädigt damit Erythrozyten, Leukozyten, Myozyten und Endothelzellen und verursacht ihre Zerstörung (Songer, 1996). Dies führt zu Nekrose und Gewebeschäden.

- Auch die Bindung NetB Toxin, dem wichtigsten Virulenzfaktor, könnte die Schwere der nekrotisierenden Enteritis reduzieren.

Schlussfolgerung

Der ständig wachsende Trend, den Einsatz von Antibiotika und Ionophoren in der Geflügelproduktion zu reduzieren, trägt zu einem erhöhten Auftreten von nekrotisierender Enteritis bei.

Die subklinische Form der nekrotisierenden Enteritis bleibt in der Regel unbemerkt. Die resultierende schlechtere Futterverwertung ist eine der Hauptursachen der finanziellen Verluste in der Geflügelproduktion.

Um nekrotisierende Enteritis zu verhindern, ist die Aufrechterhaltung einer optimalen Darmgesundheit unumgänglich. Im Zeitalter einer antibiotikafreien Geflügelproduktion müssen Alternativen zur Bekämpfung dieses pathogenen Bakteriums und seiner prädisponierenden Faktoren in Betracht gezogen werden, um diese verheerende Krankheit wieder unter Kontrolle zu bekommen.



References

- Annett, C.B., J. R. Viste, M. Chirino-Trejo, H. L. Classen, D. M. Middleton, and E. Simko. "Necrotic enteritis: effect of barley, wheat and corn diets on proliferation of *Clostridium perfringens* type A." *Avian Pathology* 31 (2002): 599– 602. <https://doi.org/10.1080/0307945021000024544>
- Antonissen G, F. Van Immerseel, F. Pasmans, R. Ducatelle, F. Haesebrouck, L. Timbermont, M. Verlinden, G.P.J. Janssens, V. Eeckhout, M. Eeckhout, S. De Saeger, S. Hessenberger, A. Martel, and S. Croubels. "The mycotoxin deoxynivalenol predisposes for the development of *Clostridium perfringens*-Induced necrotic enteritis in broiler chickens. *PLoS ONE* 9 no. 9 (2014): e108775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108775>
- Antonissen, G., V. Eeckhout, K. Van Driessche, L. Onrust , F. Haesebrouck, R. Ducatelle, R.J. Moore, and F. Van Immerseel. "Microbial Shifts Associated With Necrotic enteritis." *Avian Pathol.* 45 no. 3 (2016): 308-312. <https://doi.org/10.1080/03079457.2016.1152625>
- Branton, S.L., F.N. Reece, and W.M. Hagler. "Influence of a wheat diet on mortality of broiler chickens associated with necrotic enteritis." *Poultry Sci.* 66 (1987): 1326-1330. <https://doi.org/10.3382/ps.0661326>
- Cejas, E., S. Pinto, F. Prosdócimo, M. Batalle, H. Barrios, G. Tellez, and M. De Franceschi. "Evaluation of quebracho red wood (*Schinopsis lorentzii*) polyphenols vegetable extract for the reduction of coccidiosis in broiler chicks." *International Journal of Poultry Science* 10 no. 5 (2011): 344–349. <https://doi.org/10.3923/ijps.2011.344.349>
- Collier, C.T., C.L. Hofacre, A.M. Payne, D.B. Anderson, P. Kaiser, R.I. Mackie, and H.R. Gaskins. "Coccidia-induced mucogenesis promotes the onset of necrotic enteritis by supporting *Clostridium perfringens* growth." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 122 (2008):104–115. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2007.10.014>
- https://www.academia.edu/12692646/Coccidia-induced_mucogenesis_promotes_the_onset_of_necrotic_enteritis_by_supporting_Clostridium_perfringens_growth
- Dahiya, J.P., D. Hoehler, A.G. Van Kessel, and M.D. Drew. "Effect of different dietary methionine sources on intestinal microbial populations in broiler chickens." *Poultry Science* 86 (2007):2358–2366

<https://doi.org/10.3382/ps.2007-00133>

Dahiya, J.P., D. Hoehler, D.C. Wilkie, A.G. van Kessel, and M.D. Drew. "Dietary glycine concentration affects intestinal *Clostridium perfringens* and *Lactobacilli* populations in broiler chickens." *Poultry Science* 84 no.12 (2005):1875-85. <https://doi.org/10.1093/ps/84.12.1875>

Diaz Carrasco, J.M., L.M. Redondo, E.A. Redondo, J.E. Dominguez, A.P. Chacana, and M.E. Fernandez Miyakawa. "Use of plant extracts as an effective manner to control *Clostridium perfringens* induced necrotic enteritis in poultry." *BioMed Research International* (2016): Article ID 3278359. <https://dx.doi.org/10.1155/2016/3278359>

Ducatelle, R. and F. van Immerseel. "Necrotic enteritis: emerging problem in broilers." *WATTAgNet.com - Poultry Health and Disease* (April 9, 2010).

<https://www.wattagnet.com/articles/5523-necrotic-enteritis-emerging-problem-in-broilers>

Elizondo, A.M., E.C. Mercado, B.C. Rabinovitz, and M.E. Fernandez-Miyakawa. "Effect of tannins on the in vitro growth of *Clostridium perfringens*." *Veterinary Microbiology* 145 no. 3-4 (2010): 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.04.003>

Engberg, R.M., M.S. Hedemann, and B.B. Jensen. "The influence of grinding and pelleting of feed on the microbial composition and activity in the digestive tract of broiler chickens." *British Poultry Science* 43 no. 4 (2002):569-579. <https://doi.org/10.1080/0007166022000004480>

Fischetti, V.A. "Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens." *J Med Microbiol.* 300 no. 6 (2010): 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.002>

Gillor, O., A. Etzion and M.A. Riley. "The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics." *Appl Microbiol Biotechnol.* 81 no. 4 (2008): 591-606. <https://doi.org/10.1007/s00253-008-1726-5>

Hassan, J. O., and R. Curtiss III. "Virulent *Salmonella typhimurium* induced lymphocyte depletion and immunosuppression in chickens." *Infect. Immun.* 62 (1994):2027-2036 <https://doi.org/10.1128/IAI.62.5.2027-2036.1994>

Hofacre, C.L., J.A. Smith, and G.F. Mathis. "Invited Review. An optimist's view on limiting necrotic enteritis and maintaining broiler gut health and performance in today's marketing, food safety, and regulatory climate." *Poultry Science* 97 (2018):1929-1933. <https://dx.doi.org/10.3382/ps/pey082>

Jung, S.J., R. Houde, B. Baurhoo, X. Zhao, and B. H. Lee. "Effects of galacto-oligosaccharides and a bifidobacteria lactis-based probiotic strain on the growth performance and fecal microflora of broiler chickens." *Poultry Science* 87 (2008):1694-1699. <https://doi.org/10.3382/ps.2007-00489>

Kaldhusdal and Skjerve. "Association between cereal contents in the diet and incidence of necrotic enteritis in broiler chickens in Norway." *Preventive Veterinary Medicine* 28 (1996):1-16. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(96\)01021-5](https://doi.org/10.1016/0167-5877(96)01021-5)

https://www.academia.edu/17521917/Association_between_cereal_contents_in_the_diet_and_incidence_of_necrotic_enteritis_in_broiler_chickens_in_Norway

Keyburn, A. L., S. A. Sheedy, M. E. Ford, M. M. Williamson, M. M. Awad, J. I. Rood, and R. J. Moore. "Alpha-toxin of *Clostridium perfringens* is not an essential virulence factor in necrotic enteritis in chickens." *Infect. Immun.* 74 (2006): 6496-6500. <https://doi.org/10.1128/IAI.00806-06>

Keyburn, A.L., J.D. Boyce, P. Vaz, T.L. Bannam, M.E. Ford, D. Parker, A. Di Rubbo, J.I. Rood, and R.J. Moore. "NetB, a new toxin that is associated with avian necrotic enteritis caused by *Clostridium perfringens*." *PLoS Pathog* 4 no. 2, e26 (2008): 0001-0011. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0040026>

Kim, G.-B., Y. M. Seo , C. H. Kim , and I. K. Paik. "Effect of dietary prebiotic supplementation on the performance, intestinal microflora, and immune response of broilers." *Poultry Science* 90 (2011):75-82. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00732>

Knap, I., B. Lund, A. B. Kehlet, C. Hofacre, and G. Mathis. "Bacillus licheniformis prevents necrotic enteritis in broiler chickens." *Avian Diseases* 54 no. 2 (2010):931-935. <https://doi.org/10.1637/9106-101509-ResNote.1>

Knarreborg, A., M.A. Simon, R.M. Engberg, B.B. Jensen, and G.W. Tannock. "Effects of Dietary Fat Source and Subtherapeutic Levels of Antibiotic on the Bacterial Community in the Ileum of Broiler Chickens at Various Ages." *Applied and Environmental Microbiology* 68 no. 12 (2002): 5918-5924.

<https://doi.org/10.1128/AEM.68.12.5918-5924.2002>

Kocher, A. and M. Choct. "Improving broiler chicken performance. The efficacy of organic acids, prebiotics and enzymes in controlling necrotic enteritis." *Australian Government-Rural Industries Research and Development Corporation*. Publ. no. 08/149 (2008).

<https://www.agrifutures.com.au/wp-content/uploads/publications/08-149.pdf>

Kondo, F. "In vitro lecithinase activity and sensitivity to 22 antimicrobial agents of *Clostridium perfringens* isolated from necrotic enteritis of broiler chickens." *Research in Veterinary Science* 45 (1988): 337-340.

[https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)30961-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)30961-5)

Kubena, L.F., J.A. Byrd, C.R. Young, and D.E. Corrier. "Effects of tannic acid on cecal volatile fatty acids and susceptibility to *Salmonella typhimurium* colonization in broiler chicks." *Poultry Science* 80, no. 9 (2001): 1293-1298.

<https://doi.org/10.1093/ps/80.9.1293>

Los, F.C.O., T.M. Randis, R.V. Aroian, and A.J. Ratner. "Role of pore-forming toxins in bacterial infectious diseases." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 77 (2013): 173-207

<https://doi.org/10.1128/MMBR.00052-12>

M'Sadeq S.A., Shubiao Wu, Robert A. Swick, Mingan Choct. "Towards the control of necrotic enteritis in broiler chickens with in-feed antibiotics phasing-out worldwide." *Animal Nutrition* 1 (2015): 1-11.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.aninu.2015.02.004>

Mathipa, M.G. and M.S. Thantsha. "Probiotic engineering: towards development of robust probiotic strains with enhanced functional properties and for targeted control of enteric pathogens." *Gut Pathog.* 9 no. 28 (2017).

<https://doi.org/10.1186/s13099-017-0178-9>

McDevitt, R.M., J.D. Brooker, T. Acamovic, and N.H.C. Sparks. "Necrotic enteritis, a continuing challenge for the poultry industry." *World's Poultry Science Journal* 62; World's Poultry Science Association (June 2006).

<https://doi.org/10.1079/WPS200593>

Miller, R.W., J. Skinner, A. Sulakvelidze, G.F. Mathis, and C.L. Hofacre. "Bacteriophage therapy for control of necrotic enteritis of broiler chickens experimentally infected with *Clostridium perfringens*." *Avian Diseases* 54 no. 1 (2010): 33-40.

<https://doi.org/10.1637/8953-060509-Reg.1>

Mitsch, P., K. Zitterl-Eglseer, B. Köhler, C. Gabler, R. Losa, and I. Zimpernik. "The Effect of Two Different Blends of Essential Oil Components on the Proliferation of *Clostridium perfringens* in the Intestines of Broiler Chickens." *Poultry Science* 83 (2004):669-675.

<https://doi.org/10.1093/ps/83.4.669>

Mitchell, A. "Choosing the right coccidiosis vaccine for layer and breeder chickens." *The Poultry Site* March 21 (2017).

<https://thepoultrysite.com/articles/choosing-the-right-coccidiosis-vaccine-for-layer-and-breeder-chickens>

Olkowski, A.A., C. Wojnarowicz, M. Chirino-Trejo, B. Laarveld, and G. Sawicki. "Sub-clinical necrotic enteritis in broiler chickens: Novel etiological consideration based on ultra-structural and molecular changes in the intestinal tissue." *Veterinary Science* 85 (2008): 543-553.

<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.02.007>

Pan, D. and Z. Yu. "Intestinal microbiome of poultry and its interaction with host and diet." *Gut Microbes* 5 no. 1 (2014): 108-119.

<https://dx.doi.org/10.4161/gmic.26945>

Porter, R., Jr. "Bacterial enteritides of poultry." *Poult. Sci.* 77 (1998):1159-1165

<https://doi.org/10.1093/ps/77.8.1159>

Robert Koch Institut. "Grundwissen Antibiotikaresistenz".

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html#:~:text=Wenn%20ein%20neues%20Antibiotikum%20auf,%C3%BCberleben%20und%20vermehren%20sich%20weiter.

Rougière, N. and B. Carré. "Comparison of gastrointestinal transit times between chickens from D + and D- genetic lines selected for divergent digestion efficiency." *Animal* 4 no. 11 (2010): 1861-1872.

<https://doi.org/10.1017/S1751731110001266>

Santos, F.B.O., B.W. Sheldon, A.A. Santos Jr., and P.R. Ferket. "Influence of housing system, grain type, and particle size on Salmonella colonization and shedding of broilers fed triticale or corn-soybean meal diets." *Poultry Science* 87 (2008): 405-420. <https://dx.doi.org/10.3382/ps.2006-00417>

Schiavone, A. , K. Guo, S. Tassone, L. Gasco, E. Hernandez, R. Denti, and I. Zoccarato. "Effects of a Natural Extract of Chestnut Wood on Digestibility, Performance Traits, and Nitrogen Balance of Broiler Chicks." *Poult Sci.* 87 no. 3 (2008): 521-527. <https://doi.org/10.3382/ps.2007-00113>

Shivaramaiah, S., R. E. Wolfenden, J. R. Barta, M. J. Morgan, A. D. Wolfenden, B. M. Hargis, and G. Téllez. „The role of an early Salmonella typhimurium infection as a predisposing factor for necrotic enteritis in a laboratory challenge model." *Avian Diseases* 55 (2011): 319-323. <https://doi.org/10.1637/9604-112910-ResNote.1>

Singh, Y., V. Ravindran, T.J. Wester, A.L. Molan, and G. Ravindran. " Influence of feeding coarse corn on performance, nutrient utilization, digestive tract measurements, carcass characteristics, and cecal microflora counts of broilers." *Poultry Science* 93 (2014): 607-616. <https://dx.doi.org/10.3382/ps.2013-03542>

Skrivanova, E., M. Marounek, V. Benda, and P. Brezina. "Susceptibility of Escherichia coli, Salmonella sp. and Clostridium perfringens to organic acids and monolaurin." *Veterinarni Medicina* 51 no. 3 (2006): 81-88. <https://doi.org/10.17221/5524-VETMED>

Songer, J.G. "Clostridial Enteric Diseases of Domestic Animals." *Clinical Microbiology Reviews* 9 no. 2 (1996): 216-234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172891/pdf/090216.pdf>

Stanley D., Wu S.-B., Rodgers N., Swick R.A., and Moore R.J. "Differential Responses of Cecal Microbiota to Fishmeal, Eimeria and Clostridium perfringens in a Necrotic Enteritis Challenge Model in Chickens." *PLoS ONE* 9 no. 8 (2014): e104739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104739>

Tan, L., D. Rong, Y. Yang, and B. Zhang. "Effect of Oxidized Soybean Oils on Oxidative Status and Intestinal Barrier Function in Broiler Chickens." *Brazilian Journal of Poultry Science* 18 no. 2 (2018): 333-342. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9061-2017-0610>

Tan, L., D. Rong, Y. Yang, and B. Zhang. "The Effect of Oxidized Fish Oils on Growth Performance, Oxidative Status, and Intestinal Barrier Function in Broiler Chickens." *J. Appl. Poult. Res.* 28 (2019): 31-41. <http://dx.doi.org/10.3382/japr/pfy013>

ThePoultrySite. "Necrotic Enteritis. Disease Guide". <https://thepoultrysite.com/disease-guide/necrotic-enteritis>

Timbermont L., A. Lanckriet, J. Dewulf, N. Nollet, K. Schwarzer, F. Haesebrouck, R. Ducatelle, and F. Van Immerseel. "Control of Clostridium perfringens-induced necrotic enteritis in broilers by target-released butyric acid, fatty acids and essential oils." *Avian Pathol.* 39 no. 2 (2010): 117-21. <https://doi.org/10.1080/03079451003610586>

Tsiouris, V. "Poultry management: a useful tool for the control of necrotic enteritis in poultry." *Avian Pathol.* 45 no. 3 (2016):323-325. <https://doi.org/10.1080/03079457.2016.1154502>

Van der Most, P.J., B. de Jong, H.K. Parmentier and S. Verhulst. "Trade-off between growth and immune function: a meta-analysis of selection experiments." *Functional Ecology* 25 (2011): 74-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01800.x>

Van der Sluis, W. "Clostridial enteritis is an often underestimated problem." *Worlds Poult. Sci. J.* 16 (2000):42-43.

Van der Suis, W. "Necrotic enteritis kills birds and profits." *Poultry World* Apr5 (2013). <https://www.poultryworld.net/Health/Articles/2013/4/necrotic-enteritis-kills-birds-and-profits-1220877W/>

Van Immerseel, F., J. De Buck, F. Pasmans, G. Huyghebaert, F. Haesebrouck, and R. Ducatelle. "Clostridium perfringens in poultry: an emerging threat of animal and public health." *Avian Pathology* 33 (2004): 537-549. <https://doi.org/10.1080/03079450400013162>

Van Immerseel, F., J.I. Rood, R.J. Moore, and R.W. Titball. "Rethinking our understanding of the pathogenesis of necrotic enteritis in chickens." *Trends in Microbiology* 17 no. 1 (2008):32-36.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.09.005>

Wade, B., A. Keyburn. "The true cost of necrotic enteritis." *World Poultry* 31 no. 7 (2015): 16-17.
<https://www.poultryworld.net/Meat/Articles/2015/10/The-true-cost-of-necrotic-enteritis-2699819W/>

Wade, B., A.L. Keyburn, T. Seemann, J.I. Rood, and R.J. Moore. "Binding of *Clostridium perfringens* to collagen correlates with the ability to cause necrotic enteritis in chickens." *Veterinary Microbiology* 180 no. 3-4 (2015): 299-303. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.09.019>

Williams, R.B. "Intercurrent coccidiosis and necrotic enteritis of chickens: rational, integrated disease management by maintenance of gut integrity." *Avian Pathology* 34 no. 3 (2005):159-180.
<https://doi.org/10.1080/03079450500112195>

Yang , C.M., G.T. Cao, P.R. Ferket, T.T. Liu, L. Zhou, L. Zhang, Y.P. Xiao, and A. G. Chen. " Effects of probiotic, *Clostridium butyricum*, on growth performance, immune function, and cecal microflora in broiler chickens." *Poultry Science* 91 (2012): 2121-2129. <https://dx.doi.org/10.3382/ps.2011-02131>