

– Abstracts –

AfT-Herbstsymposium

Infektionsmedizinische Probleme beim Schwein

16. Oktober 2008

Berlin

The logo consists of the letters 'AfT' in a bold, green, sans-serif font. The 'A' is a simple block letter. The 'f' is lowercase and has a distinctive curved top that extends to the right, overlapping the top of the 'T'. The 'T' is a simple block letter.

Veranstalter:
Akademie für Tiergesundheit e.V., Bonn

Begrüßung:

Volker Moennig, Hannover

Teil 1

Moderation:
Klaus Osterrieder, Berlin

Lydia Scharek-Tedin, Berlin
Das intestinale Immunsystem des Schweins: Beeinflussung,
Messung, Interpretation

Rolf Bauerfeind, Gießen
Ödemkrankheit der Schweine – Moderne Strategien zur
Diagnostik und Immunprophylaxe

Werner Herbst und Stefanie Barth, Gießen:
Die Schweinedysenterie aus mikrobiologischer Sicht

Max Wittenbrink, Zürich:
Lawsonia intracellularis:
Portrait eines Pathogens gezeichnet anhand publizierter Daten

Ricarda Deitmer, Ingelheim
Protektivität der Immunprophylaxe gegen *Lawsonia
intracellularis*

Mittagspause 13.00-13.45 Uhr

Das intestinale Immunsystem des Schweins: Beeinflussung, Messung, Interpretation

Lydia Scharek-Tedin

Institut für Tierernährung, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung

Die Erfassung von Immunparametern aus dem darmassoziierten Immunsystem ist bei diversen Tierexperimenten (Fütterungs- und Infektionsversuchen) von wissenschaftlichem Interesse. Die Darmschleimhaut beherbergt das größte Lymphozytenarsenal des Körpers. Kein anderes Immunorgan ist in der Lage, eine ähnlich große Menge an Antikörpern zu bilden. Jedoch unterbinden die Immunzellen des gut-associated lymphoid tissue „GALT“ nicht nur die Translokation von Mikroorganismen aus dem Darm in tiefere Gewebsschichten, ihnen kommen auch wichtige regulatorische Fähigkeiten zu. Bemerkenswerter Weise induzieren die meisten der intestinal resorbierten Antigene nämlich keine spezifische Immunantwort sondern werden vom Immunsystem des Darms toleriert. Diese Fähigkeit zur Ausbildung von oralen Toleranzen und zur Modulation der systemischen Immunabwehr wird durch die Besiedlung des Darms mit Mikroorganismen beeinflusst. Schon in den 80er Jahren wurde bewiesen, dass die Ausbildung und Aufrechterhaltung von oralen Toleranzen gegenüber Proteinantigenen von der Besiedlung des Darms mit Mikroorganismen abhängt (Wannemühler 1982; Moreau und Corthier, 1988). Nicht pathogene intestinale Mikroorganismen unterstützen immunsuppressive Prozesse und können auch selbst vom Wirtsimmunsystem toleriert werden. Für die Aufrechterhaltung der Darmschranke und die Gesunderhaltung des Tieres sind diese Toleranz-Prozesse von großer Bedeutung, und einige entzündliche Darmerkrankungen werden mit Funktionsstörungen in diesem Bereich in Verbindung gebracht (Mowat et al., 2003).

Auch für die Herstellung von Probiotika werden apathogene Mikroorganismen verwendet, die z. T. auch in der gesunden Darmflora zu finden sind. Widersprüchlicher Weise wird von diesen Präparaten eine Stimulation des Immunsystems und eine positive Wirkung auf die Tiergesundheit erhofft, und in der Literatur gibt es zahlreiche Studien, in denen eine Immunstimulation nach

Verabreichung von Probiotika gemessen wurde (Benyacoub et al. 2003, Kanasugi et al., 1997).

In Fütterungsversuchen mit Probiotika an Schweinen haben wir versucht, verschiedene Immunparameter im Schweinedarm zu erfassen. Phänotypisierung von Darmimmunzellen wurde sowohl per Durchflusszytometrie und Immunhistochemie betrieben. Die Ergebnisse beider Methoden wurden verglichen. Einflüsse der Probiotika auf das Darmimmunsystem konnten am deutlichsten im Bereich des Darmepithels erfasst werden:

Unter der Fütterung von *Bacillus cereus* var. Toyoi an Sauen und deren Ferkel stieg der Anteil von CD8 positiven intraepithelialen Lymphozyten (IEL) im Jejunum der Ferkel an (Scharek et al. 2007). Hingegen konnte unter der Fütterung von *Enterococcus faecium* SF68 an Sauen und deren Ferkel ein prozentualer Rückgang der CD8 positiven IEL im Jejunumepithel der Ferkel beobachtet werden (Scharek et al., 2005). Um dieses Phänomen zu interpretieren und qualitativ bewerten zu können, wurde versucht, die Belastung der behandelten Tiergruppen mit intestinalen Krankheitserregern zu erfassen. Es stellte sich heraus, dass in beiden Ferkelgruppen (*E. faecium* und *B. cereus*) das Auftreten von pathogenen *E. coli* Serovaren im Vergleich zu den Kontrollgruppen herabgesenkt war. Ein Einfluss der CD8 positiven Zellen auf die Belastung mit intestinalen Krankheitserregern konnte folglich durch diesen Ansatz nicht nachgewiesen werden.

Um den Einfluss von *E. faecium* auf das Ferkel-Immunsystem genauer untersuchen und die Bedeutung für die Tiergesundheit bewerten zu können, wurde ein Infektionsversuch mit *Salmonella Typhimurium* DT104 unter dem Einsatz von *E. faecium* durchgeführt. Bei diesem Tierversuch wurde mittels verschiedener funktioneller Tests (z.B. Zytotoxizitätstest) versucht, die Modulation des Darmimmunsystems durch das Probiotikum genauer zu verfolgen. Im Infektionsversuch mit *S. Typhimurium* DT104 konnte erneut ein Absinken der CD8 positiven Lymphozyten-Population im Darmepithel der mit *E. faecium* behandelten Ferkel beobachtet werden. Es stellte sich außerdem heraus, dass unter der Anwendung von *E. faecium* SF68 nach Infektion mit *S. Typhimurium* die Zytotoxizität der Ferkel-Immunzellen zeitweise herabgesenkt war.

In der mit *E. faecium* gefütterten Ferkelgruppe konnte eine stärkere Besiedlung unterschiedlicher Organe mit *S. Typhimurium* festgestellt werden (Ergebnisse des

BfR, Berlin). Als Reaktion auf die stärkere Infektion produzierten die Probiotikatiere höhere Mengen an Serum-Antikörpern gegen *S. Typhimurium*.

Die Ergebnisse des Challenge-Versuchs und das zeitlichen Auftreten der unterschiedlichen Phänomene lassen vermuten, dass das Absinken der CD8 positiven Immunzellen im Epithel der mit *E. faecium* behandelten Ferkel und die zeitweise niedrigere zytotoxische Aktivität der Immunzellen ursächlich sind für den stärkeren Infektionsverlauf mit *Salmonella Typhimurium* und eine darauf folgende stärkere humorale Immunantwort und die stärkere Zytokinbildung nach Infektion.

Die Ergebnisse des Challenge-Versuches wiesen auf einen negativen Einfluss von *Enterococcus faecium* SF68 auf die Darmschranke der Ferkel hin.

Eine qualitative Bewertung der immunologischen Befunde war letztlich nur im Infektionsversuch bei gleichzeitiger Erfassung mukosaler Immunparameter und mikrobiologischer Parameter (Infektionsverlauf) möglich.

Literatur

- Benyacoub J, Czarnecki-Maulden G L, Cavadini C, Sauthier T, Anderson R E, Schiffrin E J, von der Weid T (2003):** Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *J Nutr* 133:1158-1162.
- Kanasugi H, Hasegawa T, Goto Y, Ohtsuka H, Makimura S, Yamamoto T (1997):** Single administration of enterococcal preparation (FK-23) augments non-specific immune responses in healthy dogs. *Int J Immunopharmacol* 19:655-659.
- Moreau MC, Corthier G (1988):** Effect of the gastrointestinal microflora on induction and maintenance of oral tolerance to ovalbumin in C3H/HeJ mice. *Infect. Immun.* 56:2766
- Mowat A M, Donachie A M, Parker, L A, Robson N C, Beacock-Sharp H, McIntyre L J, Millington O, Chirido F (2003):** The role of dendritic cells in regulating mucosal immunity and tolerance. *Novartis Found Symp.* 252:291-302; discussion 302-5
- Scharek L, Guth J, Reiter K, Weyrauch K D, Taras D, Schwerk P, Schierack P, Schmidt M F G, Wieler L H, Tedin K (2005):** Influence of a probiotic *Enterococcus faecium* strain on development of the immune system of sows and piglets. *Vet Immunol Immunopathol.* 105:151-61.
- Scharek L, Altherr B J, Tölke C, Schmidt M F G (2007):** Influence of the probiotic *Bacillus cereus* var. *toyoi* on the intestinal immunity of piglets. *Vet Immunol Immunopathol* 120:136-47.
- Wannemühler M J, Kiyono H, Babb J L, Michalek S M, McGhee J R (1982):** Lipopolysaccharide (LPS) regulation of the immune response: LPS converts germfree mice to sensitivity to oral tolerance induction. *J Immunol* 129:959-65.

Anschrift der Autorin

Dr. Lydia Scharek-Tedin
Institut für Tierernährung
Freie Universität Berlin
Brümmerstr. 34
14195 Berlin
E-Mail: lscharek@zedat.fu-berlin.de

Ödemkrankheit der Schweine – Moderne Strategien zur Diagnostik und Immunprophylaxe

Rolf Bauerfeind

Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Justus-Liebig-Universität Gießen

Zusammenfassung

Die Ödemkrankheit (*syn. E. coli*-Enterotoxämie, Coli-enterotoxämie) gehört neben Durchfallerkrankungen zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten bei Ferkeln in der kritischen Lebensphase nach dem Absetzen von der Sau. Dank neuer molekularbiologischer Analysemethoden wurden viele Fragen zur Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung in den letzten Jahren aufgeklärt und damit die Grundlage für Verbesserungen bei der Diagnostik und Bekämpfung geschaffen.

Die Ödemkrankheit ist eine häufig tödlich verlaufende Allgemeinerkrankung, die klinisch durch zentralnervöse Störungen (Ataxie, Muskelzittern, Paralysen, Krämpfe, Festliegen, Stupor) und Unterhautödeme gekennzeichnet ist. Die Symptome und auch die pathologisch-anatomischen Anzeichen der Ödemkrankheit sind sichtbarer Ausdruck einer systemischen Mikroangiopathie, deren unmittelbare Folge Ödeme, Hämorrhagien und ischämische Nekrosen in perivaskulären Geweben sind (Kausche et al., 1992). Ursache der Ödemkrankheit ist eine Darminfektion mit pathogenen *Escherichia coli*-Stämmen („*edema disease E. coli*“, EDEC), die in besonderer Weise an die Tierart Schwein angepasst sind (Mainil, 1999). Wenn auch noch längst nicht alle molekularen Details aufgeklärt sind, so hat man doch in den F18-Fimbrien und dem Shigatoxin vom Typ 2e (Stx2e) nicht nur die zwei zuverlässigsten EDEC-Merkmale, sondern auch die Schlüsselfaktoren der Pathogenese erkannt. Die in zwei Varianten auftretenden F18-Fimbrien dienen als EDEC-Kolonisationsfaktoren und vermitteln die Anheftung der Bakterienzellen an spezifische Rezeptormoleküle in der Glykokalyx von intestinalen Epithelzellen des Schweines (Imberechts et al., 1997). Das Exotoxin Stx2e gehört zur Familie der Shigatoxine (*syn. Verotoxine*; vormals Shiga-like-Toxine) und ist das eigentlich krankheitsverursachende Agens. Bei EDEC-infizierten Tieren wird Stx2e aus dem Darmlumen resorbiert und gelangt mit dem Blut zu seinen Zielzellen, den Endothelzellen kleiner Arterien und Arteriolen. Dort wird das hochgradig toxische Protein von spezifischen Glykosphingolipiden der

Glykokalyx gebunden und von den Zellen endozytotisch aufgenommen (MacLeod et al., 1991; Gyles, 2007).

Für den Nachweis von EDEC-Infektionen wird heute das konventionelle Anzuchtverfahren zur *E. coli*-Isolierung mit modernen DNA-basierten Methoden zum Simultannachweis der F18- und Stx2e-Gene kombiniert. Merkmale, die man früher zur präsumtiven Erkennung von EDEC genutzt hat, wie das *E. coli*- α -Hämolysin, bestimmte O-Antigene (vor allem 138, 139 und 141) und die F18-Expression kommen nicht bei allen EDEC-Stämmen vor und sind auch nicht auf diese beschränkt (Barth et al, 2007).

Die Therapie der Ödemkrankheit ist aufwändig und prognostisch zweifelhaft. Deshalb kommt Maßnahmen, die der Infektion oder zumindest dem Krankheitsausbruch vorbeugen, besonders große Bedeutung zu. Ein erfolgversprechender Ansatz bietet sich mit Impfstoffen zur aktiven Immunisierung der Saugferkel, die aber, sieht man von stallspezifischen Vakzinen ab, gegenwärtig in Deutschland noch nicht verfügbar sind. In der Impfstoffentwicklung stellt man gegenwärtig unter Verwendung gentechnischer Produktionsmethoden die F18-Fimbrien und das Stx2e als Impfantigene in den Mittelpunkt. Während man mit F18-basierten, oral zu applizierenden Vakzinen das Ziel verfolgt, an der Darmschleimhaut der Ferkel eine gerichtete Immunantwort (IgA, IgM) auszulösen, die die EDEC-Kolonisation verhindert, sollen parenteral verabreichte Stx2e-Toxoid- oder –Subunit-Impfstoffe antitoxische („neutralisierende“) Immunglobuline induzieren, die infizierte Ferkel vor der schädigenden Wirkung des resorbierten Toxins schützen. Verschiedene Vakzinekandidaten befinden sich derzeit in der tierexperimentellen Erprobung, meist an Labortieren, zum Teil aber auch schon an Ferkeln (Bosworth et al., 1996; Johansen et al., 1997; Verdonck et al., 2007; Tiels et al., 2008).

Literatur

- Barth S, Tscholshiew A, Menge C, Weiß R, Baljer G, Bauerfeind R (2007):** Virulence and fitness gene patterns of Shiga toxin-encoding *Escherichia coli* isolated from pigs with edema disease or diarrhea in Germany. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 120: 307-316
- Bosworth BT, Samuel JE, Moon HW, O'Brien AD, Gordon VM, Whipp SC (1996):** Vaccination with genetically modified Shiga-like toxin IIe prevents edema disease in swine. Infect Immun 64: 55-60
- Gyles CL (2007):** Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. J Anim Sci 85: E45-62
- Imberechts H, Bertschinger HU, Nagy B, Deprez P, Pohl P (1997):** Fimbrial colonisation factors F18ab and F18ac of *Escherichia coli* isolated from pigs with postweaning diarrhea and edema disease. Adv Exp Med Biol 412 :175-183
- Johansen M, Andresen LO, Jorsal SE, Thomsen LK, Waddell TE, Gyles CL (1997):**

Prevention of edema disease in pigs by vaccination with verotoxin 2e toxoid. Can J Vet Res 61: 280-285

Kausche FM, Dean EA, Arp LH, Samuel JE, Moon HW (1992): An experimental model for subclinical edema disease (*Escherichia coli* enterotoxemia) manifest as vascular necrosis in pigs. Am J Vet Res 53: 281-287

MacLeod DL, Gyles CL, Wilcock BP (1991): Reproduction of edema disease of swine with purified Shiga-like toxin-II variant. Vet Pathol 28: 66-73

Mainil J. (1999): Shiga/verocytotoxins and Shiga/verotoxigenic *Escherichia coli* in animals. Vet Res 30: 235-257

Tiels P, Verdonck F, Coddens A, Goddeeris B, Cox E (2008): The excretion of F18+ *E. coli* is reduced after oral immunisation of pigs with a FedF and F4 fimbriae conjugate. Vaccine 26: 2154-2163

Verdonck F, Tiels P, van Gog K, Goddeeris BM, Lycke N, Clements J, Cox E (2007): Mucosal immunization of piglets with purified F18 fimbriae does not protect against F18+ *Escherichia coli* infection. Vet Immunol Immunopathol 120: 69-79

Anschrift des Autors

Prof. Dr. Rolf Bauerfeind
Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere
Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Str. 85 – 89
35392 Gießen
E-Mail: rolf.bauerfeind@vetmed.uni-giessen.de

Die Schweinedysenterie aus mikrobiologischer Sicht

Werner Herbst und Stefanie Barth

Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere,
Justus Liebig-Universität Giessen

Zusammenfassung

Die Schweinedysenterie ist eine durch *Brachyspira (B.) hyodysenteriae* hervorgerufene, besonders bei Läufern und jungen Mastschweinen vorkommende, mukoide bis hämorrhagisch-nekrotisierende Colitis, die klinisch zu schleimig-blutigen Durchfällen, Anorexie, Exsikkose, Gewichtsverlust und gelegentlichen Todesfällen führen kann. Während einige Länder (z. B. USA, Australien, Dänemark) anscheinend einen rückläufigen Trend in der Prävalenz der Dysenterie aufweisen, deuten diagnostische Untersuchungen in Deutschland eher auf eine zunehmende Verbreitung (Herbst et al., 2004; Verspohl et al., 2001).

Der Erreger ist ein strikt anaerobes, gramnegatives, ca. 0,25-0,4 x 6-9 µm großes und begeißeltes (7-14 Endoflagellen) Bakterium von schraubenförmiger Morphologie, das auf bluthaltigen Nährböden eine vollständige Hämolyse ausbildet (Harris et al., 1999). Derzeit sind neun verschiedene Serotypen bekannt (Lau and Hampson, 1992).

Ca. 2 Tage nach oraler Aufnahme beginnt die Ausscheidung des Erregers mit dem Kot, die im Stadium der mukohämorrhagischen Diarrhoe ca. 10^{10} Keimen pro Gramm Kot umfasst. Einzelne Schweine sind noch 90 Tage nach Rekonvaleszenz Ausscheider (Fisher and Olander, 1981). Klinische Anzeichen beginnen ca. 15 Tage nach Infektion und werden durch verschiedene Faktoren (u. a. Hygienemängel, Stress, Erregervirulenz) beeinflusst.

Habitat von *B. hyodysenteriae* ist der Dickdarm. Für die Besiedlung der Dickdarmkrypten und der das Epithel bedeckenden Mukusschicht ist ihre Fähigkeit zur Aerotoleranz bedeutsam. Stämme ohne diese Eigenschaft (fehlendes NADH-Oxidase-(*nox*-)Gen) erwiesen sich als weniger virulent (Stanton et al., 1999). Mit Hilfe ihrer Flagellen und ihrer Chemotaxis zu Muzin gelangen die Erreger an Orte mit hoher Muzinkonzentration, d. h. an die Oberfläche der Enterozyten (Milner and Sellwood, 1994). Ihre Präsenz in den Kolonkrypten führt zur Stimulation der

Schleimproduktion der Becherzellen. Vom Lumen her dringen die Bakterien in Becherzellen ein und durchdringen die Interzellularverbindungen der Epithelzellen. Dies führt, wahrscheinlich unter Mitwirkung der zytotoxischen Hämolsine, zu Nekrose und Ablösung der Epithelzellen. Brachyspiren sind auch in Epithelzellen und in der Lamina Propria in Nähe von Blutgefäßen nachzuweisen. Blutungen entstehen in Gefäßabschnitten im Bereich des erodierten Epithels. Dies erklärt die im Verlauf der Erkrankung auftretenden Blutbeimengungen im Kot (Hughes et al., 1975).

Diagnostisch haben die kulturelle Anzucht und zunehmend die PCR Bedeutung. Letztere hat eine hohe Spezifität und bei Anwendung auf Kotproben eine Nachweisgrenze von 10^3 bis 10^4 Bakterienzellen je Gramm Faeces (Herbst et al., 2004).

Zur Therapie der Erkrankung kommen Lincomycin und die Pleuromutiline Tiamulin und Valnemulin in Frage. Gegenüber Tylosin und in geringerem Umfang Lincomycin hat sich eine bemerkenswerte Antibiotikaresistenz herausgebildet. Die Wirksamkeit der Pleuromutiline ist nach wie vor gut, aber auch hier wurde bereits über eine Abnahme der Empfindlichkeit von Feldstämmen berichtet (Rohde et al., 2004).

Natürliche Infektionen hinterlassen zwar einen Serotyp-spezifischen Schutz vor erneuter Krankheit, dennoch schlugen zahlreiche Versuche zur Entwicklung einer Vakzine gegen die Dysenterie fehl. Daher konzentrieren sich aktuelle Forschungsansätze vermehrt auf die Prüfung Serotyp-übergreifender Bestandteile, wie z. B. äußere Membranproteine von *B. hyodysenteriae*, als mögliche Impfantigene.

Literatur

Fisher LF, Olander HJ (1981): Shedding of *Treponema hyodysenteriae*, transmission of disease, and agglutinin response to pigs convalescent from swine dysentery. Am J Vet Res 42: 450-455

Harris DL, Hampson DJ, Glock RD (1999): Swine Dysentery, in Diseases of Swine. Straw BE, Allaire SD, Mengelling WL, Taylor DJ. p. 579-600. Blackwell, Oxford

Herbst W, Willems H, Baljer G (2004): Verbreitung von *Brachyspira hyodysenteriae* und *Lawsonia intracellularis* bei gesunden und durchfallkranken Schweinen. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 117: 493-498

Hughes R, Olander HJ, Williams CB (1975): Swine dysentery: pathogenicity of *Treponema hyodysenteriae*. Am J Vet Res 36: 971-977

Lau TT, Hampson DJ (1992): The serological grouping system for *Serpulina (Treponema) hyodysenteriae*. Epidemiol Infect 109: 255-263

Milner JA, Sellwood R (1994): Chemotactic response to mucin by *Serpulina hyodysenteriae* and other porcine spirochetes: potential role in intestinal colonization. Infect Immun 62: 4095-4099

- Rohde J, Kessler M, Baums CG, Amtsberg G (2004):** Comparison of methods for antimicrobial susceptibility testing and MIC values for pleuromutilin drugs for *Brachyspira hyodysenteriae* isolated in Germany. Vet Microbiol 102, 25-32
- Stanton TB, Rosey EL, Kennedy MJ, Jensen NS, Bosworth BT (1999):** Isolation, oxygen sensitivity, and virulence of NADH oxidase mutants of the anaerobic spirochete *Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae*, etiologic agent of swine dysentery. Appl Environ Microbiol 65: 5028-5034
- Verspohl J, Feltrup C, Thiede S, Amtsberg G (2001):** Zur Diagnostik von Schweinedysenterie und Spirochaetendiarrhoe. Dtsch Tierärztl Wochenschr 108: 67-69

Anschrift der Autoren

Dr. W. Herbst und Dr. S. Barth
Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere,
Justus Liebig-Universität Giessen
Frankfurter Str. 85-89, D-35392 Giessen
Werner.Herbst@vetmed.uni-giessen.de
Stefanie.Barth@vetmed.fu-berlin.de

***Lawsonia intracellularis*: Portrait eines Pathogens
gezeichnet anhand publizierter Daten**

Max M. Wittenbrink

Institut für Veterinär bakteriologie, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Zusammenfassung

Lawsonia (L.) intracellularis ist der bakterielle Erreger von weltweit vorkommenden Darmerkrankungen des Schweines, die unter dem Begriff „Porzine proliferative Enteropathie“ (PPE) subsumiert werden. Der PPE-Komplex beinhaltet klinisch und pathomorphologisch unterschiedliche, pathogenetisch offensichtlich interdependente Verlaufsformen und gilt als eine der ökonomisch bedeutsamsten Infektionskrankheiten in der intensiven Schweineproduktion.

Die globale klinische und ökonomische Relevanz der PPE kontrastiert mit dem sehr geringen Kenntnisstand über die mikrobiellen Eigenschaften, insbesondere die Grundlagen der Pathobiologie und Immunologie von *L. intracellularis*, obwohl das Agens seit etwa 15 Jahren *in vitro* handhabbar ist (Kroll et al. 2005; Lawson et al. 1993).

Das Wirtsspektrum des Erregers ist relativ breit. Es umfasst Säugetiere mehrerer Ordnungen (u.a. Hasenartige, Nagetiere, Paarhufer, Unpaarhufer, Raubtiere) und Vögel. *L. intracellularis* ist ein gramnegatives, ca. 2 µm langes, unbewegliches, helikal gebogenes, partiell säurefestes Bakterium. Auffälligste Eigenschaft und Ursache der schwierigen *in vitro* Manipulation ist der intrazelluläre Parasitismus. Bisher ist nicht geklärt, ob *L. intracellularis* ein obligat intrazelluläres Bakterium ist oder zu den effizient invasiven fakultativ intrazellulären Bakterien zählt. Das Genom von *L. intracellularis* ist ca. 1,46 Mb gross und enthält etwa 1300 codierende Gene (*L. intracellularis* PHE/MN1-00 Genome Page). Phylogenetisch ist *L. intracellularis* in die Familie der *Desulfovibrionaceae* der *Delta* (δ)-*Proteobacteria* einzuordnen. Die höchsten Verwandtschaftsgrade bestehen zu zwei gramnegativen obligat anaeroben Bakterien, nämlich dem Sulfatreduzierer *Desulfovibrio desulfuricans* und dem sulfitreduzierenden Bakterium *Bilophila wadsworthia*. (McOrist et al. 1995; Sapico et al. 1994). Wie im vorliegenden Fall sind phylogenetische Verwandtschaft und Physiologie von Bakterien oft inkongruent (Achenbach und Coates 2000). Daher ist über die Physiologie von *L. intracellularis* nur wenig bekannt. Der Erreger ist

mikroaerophil und besitzt als genetisches Pendant dieses phänotypischen Merkmals ein *sodC* Gen für eine Superoxiddismutase zur Katalyse der Dismutation zytotoxischer Superoxidradikale. Der Nachweis einer ATP/ADP-Translokase, die analog zu bekannten Nukleotid-Transportern anderer intrazellulärer prokaryotischer Parasiten wie Chlamydien ATP aus der Wirtszelle im Austausch gegen zytosolisches bakterielles ADP in die Bakterienzelle pumpt, gibt erste Hinweise auf den möglichen Hintergrund des intrazellulären Parasitismus von *L. intracellularis*, der offensichtlich in der Notwendigkeit zur Erschließung von intrazellulären Energieressourcen eukaryotischer Zellen besteht (Schmitz-Esser et al. 2008).

Der Kenntnisstand in der Bakterienphysiologie entspricht dem in der Pathobiologie von *L. intracellularis*. Weltweit existieren nur wenige, vermutlich nicht mehr als 10-15 etablierte Stämme, die jedoch nicht frei verfügbar sind (Wattanaphansak et al. 2008). Somit liegen über die Wirt-Pathogen-Interaktionen nur rudimentäre Daten vor. Exemplarisch sei auf die limitierten Kenntnisse der Antigenstruktur von *L. intracellularis* verwiesen, deren detaillierte Analyse maßgeblich zur Aufklärung der Immunologie der PPE beitragen würde. Aus dem Antigenrepertoire sind lediglich ein 60 kDa GroEL (ein bakterielles Chaperon und Hitzeschockprotein), ein 27 kDa LsaA (*L. intracellularis* surface antigen) und die 18-25 kDa LPS-Fraktion identifiziert. Auch angesichts erster Erfolge in der genetischen Feintypisierung von *L. intracellularis* ist es verfrüht, das Taxon *Lawsonia* als monotypische Gattung anzusehen, die nur eine Spezies ohne erkennbare Varianten enthält (Beckler et al. 2004; Kroll et al. 2004).

Literatur

- Achenbach LA, Coates JD (2000):** Disparity between bacterial phylogeny and physiology. ASM News 66: 714-716.
- Beckler DC, Amonsin A, Kapur V, Gebhart CJ (2004):** Molecular epidemiologic typing of *Lawsonia intracellularis*. Proc 18th IPVS Congress, Hamburg, Germany, Vol 1: 249.
- Kroll JJ, Roof MB, McOrist S (2004):** Evaluation of protective immunity in pigs following oral administration of an avirulent live vaccine of *Lawsonia intracellularis*. Amer J Vet Res 65: 559-565.
- Kroll JJ, Roof MB, Hoffman LJ, Dickson JS, Harris DL (2005):** Proliferative enteropathy: a global enteric disease of pigs caused by *Lawsonia intracellularis*. Anim Health Res Rev 6: 173-197.
- Lawson GHK, McOrist S, Jasni S, Mackie RA (1993):** Intracellular bacteria of porcine proliferative enteropathy: cultivation and maintenance in vitro. J Clin Microbiol 31: 1136-1142.
- L. intracellularis* PHE/MN1-00 Genome Page:** <http://cmr.jcvi.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=ntli04>
- McOrist S, Gebhart CJ, Boid R, Barns SM (1995):** Characterization of *Lawsonia intracellularis* gen. nov., spec. nov., the obligately intracellular bacterium of porcine proliferative enteropathy. Int J Syst Bacteriol 45: 820-825.

- Sapico FL, Reeves D, Wexler HM, Duncan J, Wilson KH, Finegold SM (1994):** Preliminary study using species-specific oligonucleotide probe for rRNA of *Bilophila wadsworthia*. J Clin Microbiol 32: 2510-2513.
- Schmitz-Esser S, Haferkamp I, Knab S, Penz T, Ast M, Kohl C, Wagner M, Horn M (2008):** *Lawsonia intracellularis* contains a gene encoding a functional *Rickettsia*-like ATP/ADP translocase for host exploitation. J Bacteriol 190: 5746-5752.
- Wattanaphansak S, Singer RS, Gebhart CJ (2008):** In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. Vet Microbiol (in press).

Anschrift des Autors

Prof. Max M. Wittenbrink
Institut für Veterinärbakteriologie
Winterthurerstrasse 270,
CH 8057 Zürich
E-Mail: wittenbr@vetbakt.uzh.ch

Protektivität der Immunprophylaxe gegen *Lawsonia intracellularis*

Ricarda Deitmer

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Zusammenfassung

Das klinische Bild der durch *Lawsonia (L.) intracellularis* verursachten Ileitis (Porzine Proliferative Enteropathie) wurde bereits 1931 von Biester et al. beschrieben. *L. intracellularis* wurde allerdings erst 1993 von McOrist et al. abschließend als neues Bakterium aus der Familie der *Desulfovibrionaceae* beschrieben. Etwa zeitgleich begannen Forscher, sich intensiv mit der Idee der Immunprophylaxe gegen *L. intracellularis* zu beschäftigen.

Zunächst musste das Team die schwierige Hürde der *L. intracellularis*-Isolierung und -Kultivierung nehmen. Bei *L. intracellularis* als obligat intrazellulärem Erreger, der in einer mikroaerophilen Umgebung wächst, liegt der technologische Fortschritt in der Identifizierung dieser speziellen Wachstumsanforderung in einem Rasen eukaryotischer Zellen. Nach Auswahl eines geeigneten Infektionsmodells musste die potentielle Vakzine charakterisiert werden. Aufgrund der Pathogenese der Erkrankung sowie auf der Basis theoretischer Überlegungen zur Art der Immunantwort wurde ein oraler, attenuierter Lebendimpfstoff als viel versprechender Impfstoffkandidat ausgewählt und entwickelt.

Der Impfstoffkandidat wurde in kontrollierten Infektionsstudien im Labor gemäß der GLP-Richtlinien sowie unter Feldbedingungen gemäß GCP-Anforderungen auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Schlüsselwirksamkeitsstudien waren Studien zur Dosisfindung, zur Verifizierung der geeigneten Applikationsart, zur Dauer der Immunität, zum Zeitpunkt des Einsetzens der Immunität sowie zur Wirksamkeit im Feld (Kroll et al., 2004a, Kroll et al., 2004b). Sofern es sich um Infektionsstudien handelte, wurden die Tiere 3 Wochen nach Vakzination infiziert und anschließend 3 Wochen nach der Infektion getötet und sezziert. In Feldstudien wurde die Wirksamkeit nach im Studienbestand vorherrschender Erregerexposition getestet. In den Wirksamkeitsstudien wurde belegt, dass die Immunität 3 Wochen nach der Impfung einsetzt und mindestens über 17 Wochen aufrechterhalten bleibt. Die Impfung führt bei den geimpften Tieren zu einer signifikanten Reduktion der Läsionen in Ileum, Caecum und Colon, einer signifikanten Reduktion der Erregerausscheidung mit dem

Kot sowie zu einer verbesserten Tageszunahme sowie einem gleichmäßigeren Wachstum im Vergleich zu ungeimpften Schweinen.

Zur Beurteilung der Sicherheit der Vakzine wurden Studien durchgeführt, in denen Schweine (7 Tage bzw. 21 Tage alte Ferkel) mit einer einfachen Dosis sowohl als Einzelgabe als auch als wiederholte Gabe geimpft wurden. Auch die Verträglichkeit einer mehrfachen Überdosis (10fach als Drench bzw. 25fach über das Trinkwasser) wurde getestet. Auch bei diesen hohen Dosen waren keine durch *L. intracellularis* induzierten Darmläsionen, Gewichtsverluste oder systemische Nebenwirkungen zu beobachten. In weiteren Studien wurde der potentielle Einfluss der Vakzine auf die Fruchtbarkeitsleistung von Sauen, die Ausscheidung der Vakzine sowie die Möglichkeit einer Rückkehr zur Virulenz geprüft (Kroll et al., 2004a, Kroll et al., 2004b). Auch die Sicherheit in Tierarten, die nicht für die Impfung vorgesehen sind, wurde getestet. In anschließenden Feldstudien wurde die Sicherheit im Praxiseinsatz überprüft. Diese Ergebnisse belegten ein sehr überzeugendes Sicherheitsprofil, da keine unerwarteten Nebenwirkungen, klinischen Symptome oder Verschlechterungen der Leistungsparameter auftraten.

Enterisol® Ileitis ist seit Ende 2004 in Deutschland sowie seit 2005 in den übrigen europäischen Ländern sowie in der Schweiz zugelassen. Das Sicherheitsprofil des Impfstoffes wurde als so profund bewertet, dass es der einzige bakterielle Lebendimpfstoff ist, der in 34 Ländern der Erde (auf 6 Kontinenten) eine Zulassung in der Veterinärmedizin hat. Im besonderen sei hier erwähnt, dass Enterisol® Ileitis als erster Lebendimpfstoff in Australien zugelassen wurde. In vielen Veröffentlichungen, die aus dem Praxiseinsatz resultieren, wurde die Wirksamkeit im Feld untermauert (z.B. Thaker und Bilkei (2006), Bornhorn (2007), Deitmer et al. (2008), Scholz et al. (2008)).

Literatur

Biester H, Schwarte I (1931): Intestinal adenoma in swine. Am J Pathol 7, 175-185.

Bornhorn R (2007): Wirksamkeit und Rentabilität einer Enterisol® Ileitis-Impfung über das Futter bei bereits teilweise infizierten Ferkelgruppen. Prakt Tierarzt 3, 172-178.

Deitmer R, Bubikat A, Keller C, Adam M, Voets H (2008): Eingebettete Ileitisimpfung oder antibiotische Therapie – ein Wirkungs- und Rentabilitätsvergleich in der Ferkelaufzucht. Prakt Tierarzt, 2, 142-151.

Kroll JJ, Roof MB, McOrist S (2004): Evaluation of protective immunity in pigs following oral administration of an avirulent live vaccine of *Lawsonia intracellularis*. AJVR 65, 559-565.

Kroll J, Roof MB, Elbers K, Walter D, Utley P (2004): Enterisol® Ileitis: induction of immunity to control ileitis in swine. Proc. 18th IPVS, Hamburg, S. 832.

McOrist, S, Jasni S, Mackie RA, MacIntyre N, Neef N, Lawson GHK (1993): Reproduction of porcine proliferative enteropathy with pure cultures of ileal symbiont intracellularis. Infect Immun 61, 4286-4292.

Scholz AM, Nüske S, Kremer P, Förster M (2008): Costs of sub-clinical ileitis during finishing: An experimental approach. The Pig Journal 61, 26-35.

Thaker MYC, Bilkei G (2006): Vergleich der Wirkung einer oralen Vakzination oder verschiedener antibiotischer Prophylaxen gegen Lawsonia intracellularis verursachte Verluste in einem Schweinebestand mit hohem Erregerdruck durch porcine proliferative Enteropathie (PPE). Tierärztl Umschau 61, 372-376.

Anschrift der Autorin

Dr. Ricarda Deitmer
Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ricarda.deitmer@boehringer-ingelheim.com

Teil 2

Moderation:
Axel Wehrend, Gießen

Matthias Ritzmann, Wien und
Andreas Palzer, München
Betrachtung der PCV2-assoziierten Erkrankungen aus
internationaler Sicht

Irene Greiser-Wilke, Hannover und
Elisabeth große Beilage, Bakum
Genetische Typisierung von PRRS Virusisolaten – kann diese
Methode zur Klärung der Epidemiologie beitragen?

Martin Beer, Sandra Blome, Anja Globig, Bernd Hoffmann und
Klaus Depner, Insel Riems
Afrikanische Schweinepest: Exotische Tierseuche oder reale
Bedrohung?

Alexandra von Altrock und Karl-Heinz Waldmann, Hannover
Zur Rolle von Campylobacter und Yersinia als Zoonoseerreger
beim Schwein

Astrid Tenter, Hannover
Die zoonotische Bedeutung von Toxoplasma und Sarcocystis
beim Schwein

Betrachtung der PCV2-assoziierten Erkrankungen aus internationaler SichtMathias Ritzmann¹ und Andreas Palzer²

Klinik für Schweine, Veterinärmedizinische Universität Wien¹,
Klinik für Schweine, Ludwig Maximilians-Universität München²

Zusammenfassung

Infektionen mit dem porcinen Circovirus Typ 2 (PCV2) werden beim Schwein mit verschiedenen Krankheitsbildern assoziiert, die im europäischen Sprachraum als porcine circovirus diseases (PCVD) und im amerikanischen Sprachraum als porcine circovirus associated diseases (PCVADs) zusammengefasst sind. Beim PCV2 werden die beiden Cluster 2a sowie 2b unterschieden, wobei die Unterschiede in der Virulenz zwischen beiden Clustern geringer einzuordnen sind als die Virulenz von Stämmen innerhalb eines Clusters (Opriessnig et al., 2008). Nach eigener Einschätzung bestehen zudem keine Zusammenhänge zwischen dem Nachweis der verschiedenen Cluster und den unterschiedlichen PCV2-assoziierten Krankheitsbildern.

Als derzeit wichtigstes bekanntes Krankheitsbild gilt weltweit das postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) (Chae, 2005; Segalés et al, 2005). Die Pathogenese ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Die Ausprägung der klinischen Symptomatik sowie der pathomorphologischen Veränderungen wird vom Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Infektion, der PCV2-Menge, dem PCV2-Stamm sowie von Koinfektionen beeinflusst (Tomás et al., 2008). Die Diagnosestellung des PMWS kann nur anhand klinischer Symptomatik, wie Kümern und respiratorische Probleme, pathomorphologischer und –histologischer Untersuchungen sowie dem Nachweis von PCV2 in den veränderten Organen erfolgen. Über serologische Untersuchungen kann keine Diagnosestellung durchgeführt werden. Für einen DNA-Nachweis eignen sich die quantitativen PCRs besser als nicht quantitative Methoden. Derzeit werden Grenzwerte des PCV2-DNA-Nachweises diskutiert, die es ermöglichen sollen, zwischen klinisch relevanten und nicht relevanten Infektionen unterscheiden zu können. Bislang liegen jedoch noch zu wenige Daten vor, um einen eindeutigen Grenzwert festzulegen.

Ein regional unterschiedliches Auftreten wird beim porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS) beobachtet, welches in Europa deutlich häufiger zu

beobachten ist als auf anderen Kontinenten (Ritzmann et al., 2005a; Segalés et al, 2005). Die ätiologische Bedeutung von PCV2 ist umstritten. Krakowka et al. (2008) stellten nach experimenteller Infektion mit PRRSV (porcine reproductive and respiratory syndrome virus) und TTV (Torque Teno Virus) ähnliche Veränderungen wie beim PDNS fest womit TTV nach Meinung der Autoren beim PDNS beteiligt sein könnte.

Außerdem scheinen Zusammenhänge zwischen PCV2-Infektionen und vermehrtem Auftreten von Reproduktionsstörungen, wie Aborten, erhöhter Anzahl totgeborener sowie lebensschwacher Ferkel, zu bestehen (Chae, 2005). Allerdings scheinen auch hierbei Koinfektionen mit Erregern wie PRRSV oder PPV die Problematik zu beeinflussen (Ritzmann et al., 2005b).

Zusätzliche Krankheitskomplexe, bei denen PCV2-Infektionen als mögliches ätiologisches Agens diskutiert werden, sind der porcine respiratory disease complex (PRDC) (Palzer et al., 2008), die proliferative nekrotisierende Pneumonie (PNP), die granulomatöse Enteritis, die nekrotisierende Lymphadenitis, eine vaskulär-bedingte PCV2-assoziierte Enzephalopathie. Eine Beeinflussung der Ausprägung der Epidermitis exsudativa wird von einzelnen Autoren anhand von experimentellen Arbeiten sowie von Feldstudien beschrieben. Eine lange Zeit vermutete Beteiligung des PCV2 bei der Myoclonia congenita scheint dagegen auch nach eigener Einschätzung nicht zu bestehen (Chae, 2005; Segalés et al, 2005).

Literatur

- Chae C (2008):** A review of porcine circovirus 2-associated syndromes and diseases. *Vet J* 169: 326-336
- Krakowka S, Ellis J, MacIntosh K, Ringler SS, Rings DM, Hertunian C, Zhang Y, Allan G (2008):** Porcine genogroup 1 Torque Teno Virus (G1-TTV) potentiates both PCV2 & PRRSV infections in gnotobiotic swine. *Proc 20th Int Pig Vet Soc Congr, Durban, South Africa, Vol 1: 99.*
- Opriessnig T, Ramamoorthy S, Madson DM, Patterson AR, Pal N, Carman S, Meng XJ, Halbur PG (2008):** Differences in virulence among porcine circovirus type 2 isolates are unrelated to cluster type 2a or 2b and prior infection provides heterologous protection. *J Gen Virol* 89: 2482-2491
- Palzer A, Ritzmann M, Wolf G, Heinritzi K (2008):** Associations between pathogens in healthy pigs and pigs with pneumonia. *Vet Rec* 162: 267-271
- Ritzmann M, Majzoub M, Hermanns W, Heinritzi K, Truyen U (2005a):** Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Befunde beim porzinen Dermatitis-Nephropathie-Syndrom (PDNS). *Tierärztl Prax* 33 (G): 299-303
- Ritzmann M, Wilhelm S, Zimmermann P, Etschmann B, Bogner K-H, Heinritzi K, Truyen U (2005b):** Prävalenz sowie Assoziation von porzinem Circovirus Typ 2 (PCV2), porzinem Parvovirus (PPV) und porzinem reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in abortierten Feten, mumifizierten Feten, totgeborenen und lebensschwach geborenen Ferkeln. *Dtsch tierärztl Wschr* 112: 348-351

Segalés J, Allan GM, Domingo M (2005): Porcine circovirus diseases. Anim Health Res Rev 6: 119-142

Tomás A, Fernandes LT, Valero O, Segalés J (2008): A meta-analysis on experimental infections with porcine circovirus type 2 (PCV2). Vet Microbiol: in press

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. Mathias Ritzmann
Klinik für Schweine
Veterinärmedizinische Universität Wien
Veterinärplatz 1
A-1210 Wien
E-Mail: Mathias.Ritzmann@vu-wien.ac.at

Dr. Andreas Palzer
Klinik für Schweine
Ludwig-Maximilians-Universität München
Sonnenstr. 16
85764 Oberschleißheim

Genetische Typisierung von PRRS Virusisolaten – kann diese Methode zur Klärung der Epidemiologie beitragen?

Irene Greiser-Wilke¹ und Elisabeth große Beilage²

¹Institut für Virologie, Zentrum für Infektionsmedizin, und ²Außenstelle für Epidemiologie

der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Deutschland

Zusammenfassung

Das *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome* (PRRS) der Schweine wurde erstmals 1987 in den USA festgestellt. Es handelte sich um das Auftreten einer bis zu diesem Zeitpunkt unbekanntem Epidemie akut verlaufender Reproduktionsstörungen. In Europa wurde PRRS erstmals 1990 in Deutschland beobachtet. Ab 1991 wurden erste Ausbrüche aus den Niederlanden, Spanien, Frankreich und Großbritannien sowie 1992 aus Dänemark gemeldet. Mittlerweile ist die Erkrankung weltweit in nahezu allen Ländern mit intensiver Schweinehaltung verbreitet und gehört zu den verlustreichsten Erkrankungen in der Schweineproduktion.

Das PRRS-Virus (PRRSV) ist ein RNA-Virus aus der Familie der *Arteriviridae* mit einer Genomgröße von ca. 15 Kilobasen und 8 ORFs (*open reading frames*). Es ist genetisch instabil, d.h., bei der Virusvermehrung in der Wirtszelle entstehen RNA-Genome, die nicht mehr (vollständig) mit dem ursprünglichen Virusgenom übereinstimmen. Die genetische und antigene Variabilität der RNA-Viren ist auf die fehlende Korrekturfunktion des viruseigenen Enzyms, der RNA-abhängigen RNA-Polymerase, während der RNA-Biosynthese zurückzuführen. Dadurch kommt es zu Mutationen, also zum Austausch einzelner Basen (Punktmutationen), oder zum Wegfall (Deletion) bzw. Hinzufügen (Insertionen) von Basen. Mutationen scheinen zwar in allen Bereichen des Genoms zu entstehen, sind aber im ORF5 besonders häufig. Das ORF5 kodiert für das Hüllglykoprotein (gp5), das dem Immunsystem direkt ausgesetzt ist. Viruspopulationen mit einem veränderten Glykoprotein können somit Wachstumsvorteile haben.

Auf der Grundlage genetischer und antigenetischer Unterschiede werden die Isolate in zwei Genotypen, einen europäischen (EU-) und einen Nordamerikanischen (NA-) Genotyp, eingeteilt. Isolate der EU und NA Genotypen können in ihrer Ausprägung

vergleichbare respiratorische und reproduktive Erkrankungen verursachen. Isolate des NA-Genotyps (Stamm 2332) kamen zunächst vorwiegend in Nordamerika vor, werden aber auch in einigen Ländern Asiens und Europas nachgewiesen. Das erste in Europa isolierte und charakterisierte PRRSV ist der Stamm Lelystad. In den meisten Ländern Europas sind unterdessen Isolate des EU-Genotyps endemisch. In Osteuropa (Polen, Weißrussland und Litauen) wurden inzwischen Isolate neuer Subtypen entdeckt, die einen hohen Verwandtschaftsgrad zu den EU-Isolaten zeigen.

Zur Bekämpfung von PRRS stehen in Deutschland zwei attenuierte und zwei inaktivierte Impfstoffe zur Verfügung. Die für die Anwendung bei Ferkeln und Sauen zugelassenen Lebendimpfstoffe basieren auf dem, EU- resp. dem NA- Genotyp. Mit der Anwendung der attenuierten Impfstoffe ist ein Schutz vor Erkrankung zu erreichen, die Infektionsrate wird jedoch nicht oder kaum reduziert. Attenuierte Impfviren vermehren sich im Tier und werden auch ausgeschieden. Der Impfstamm der seit 1996 zugelassenen NA-Genotyp Vakzine wird inzwischen auch in ungeimpften Herden regelmäßig nachgewiesen.

Wie Feldisolate können auch beide Lebendimpfstoffe im Schwein bis zu acht Monaten persistieren. Die Diagnose zur Feststellung einer PRRSV Infektion wird i.d.R. mittels einer Polymerase-Kettenreaktion nach Reverser Transkription des RNA-Genoms (RT-PCR) gestellt. Die Differenzierung von Impf- und Feldvirus wird bei Vorliegen einer positiven PCR Reaktion mittels Sequenzierung bzw. genetischer Typisierung durchgeführt. Neben einer kurzen Einführung in diese Methodik soll die Interpretation der Ergebnisse erläutert werden.

Literatur

- Cho JG, Dee SA (2006):** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Theriogenology* 66: 655-662.
- grosse Beilage EG, Bätza HJ (2007):** PRRSV-eradication: an option for pig herds in Germany? *Ber. Münch Tierärztl Wschr* 120: 490-479.
- Lopez OJ, Osorio FA (2004):** Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity. *Vet Immunol Immunopathol* 102: 155-163.
- Nodelijk G. (2002):** Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) with special reference to clinical aspects and diagnosis. A review. *Vet Q* 24: 95-100.
- Pesente P, Rebonato, Sandri G, Giovanardi D, Buffoni LS, Torrioni S (2006):** Phylogenetic analysis of ORF5 and ORF7 sequences of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) from PRRS-positive Italian farms: A showcase for PRRSV epidemiology and its consequences on farm management. *Vet Microbiol* 114: 214-224.

Prieto C, Castro JM (2005): Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in the boar: a review. *Theriogenology* 63: 1-16.

Scotti M., Prieto C, Martinez-Lobo FJ, Simarro I, Castro JM (2006): Effects of two commercial European modified-live vaccines against porcine reproductive and respiratory syndrome viruses in pregnant gilts. *Vet J* 172: 506-514.

Anschrift der Autorinnen

Irene Greiser-Wilke
Institut für Virologie
Zentrum für Infektionsmedizin
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 17
D-30559 Hannover
E-MAIL: irene.greiser-wilke@tiho-hannover.de

Außenstelle für Epidemiologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover,
Büscheler Str. 9, D-49456 Bakum
E-MAIL: elisabeth.grosse.beilage@tiho-hannover.de

Afrikanische Schweinepest: exotische Tierseuche oder reale Bedrohung?

Martin Beer, Sandra Blome, Anja Globig, Bernd Hoffmann, Klaus Depner
Institut für Virusdiagnostik, Friedrich-Loeffler-Institut, Südufer 10,
17498 Greifswald-Insel Riems

Zusammenfassung:

Die Afrikanische Schweinepest (ASP) wird durch ein DNS-Virus aus der Familie der *Asfarviridae* verursacht. ASP ist eine hochkontagiöse, perakut bis chronisch verlaufende Infektion von Haus- und Wildschweinen. Sie ist klinisch nicht von der Klassischen Schweinepest (KSP) zu unterscheiden und wird durch den Nachweis von ASP-Virus oder ASP-spezifischen Antikörper festgestellt. Latent mit ASP infizierte Wildschweine bzw. Schweine aus infizierten Gebieten bilden ein permanentes Risikopotential für deutsche Haus- und Wildschweine. Als Einschleppungswege sind insbesondere lebende Schweine, Samen, tierische Erzeugnisse, tierische Rohstoffe, Speiseabfälle und infizierte Zecken denkbar. Die Virusausscheidung beginnt bei Schweinen am 1. bis 4. Tag p.i. und kann bei Tieren, die die Krankheit überleben, gelegentlich über 12 Monate andauern. Die Übertragung zwischen Hausschweinen kann durch direkte oder indirekte Kontakte erfolgen. Die Inkubationszeit beträgt 5 bis 15 Tage und klinische Symptome können in Abhängigkeit von der Virulenz der Stämme sehr unterschiedlich sein. Sie reichen von deutlichen Veränderungen mit hoher Mortalität bis hin zu kaum erkennbaren subklinischen Verläufen. Infizierte Schweine können nach frühestens einer Woche serokonvertieren. Da ASP klinisch und pathologisch-anatomisch nicht von KSP unterschieden werden kann, ist eine labor diagnostische Differentialdiagnose zwingend erforderlich.

Die Laboruntersuchungen sind gemäß dem Handbuch zur Diagnose der Afrikanischen Schweinepest (2003/422/EG) durchzuführen. Anhand von klinischen oder pathologisch-anatomischen Befunden kann nur der Verdacht einer ASP-Infektion geäußert werden. Die Bestätigung des Verdachtes erfolgt anhand von Labortests im Nationalen Referenzlabor (NRL ASP, Institut für Virusdiagnostik des FLI; Dr. Sandra Blome). Hierbei werden für den Virusnachweis die real-time PCR, die Virusanzucht und der Antigennachweis mittels Immunfluoreszenztest angewendet.

Der Antikörpernachweis wird mit Hilfe des ELISA oder Hämadsorptionstests durchgeführt. Alle Arbeiten mit infektiösem Virus sind in einem Labor der Sicherheitsstufe L4vet („MKS-Labor“) durchzuführen.

Ein Impfstoff gegen die ASP steht bisher nicht zur Verfügung. Alle bisher beschriebenen experimentellen Vakzinen haben keinen oder nur einen partiellen Schutz vermittelt.

ASP ist endemisch in Afrika (Subsahara-Region) verbreitet und kommt in Europa auf Sardinien vor. Allerdings wurde die ASP nun vor kurzem erstmalig in Georgien im Juni 2007 offiziell festgestellt. Vermutlich wurde das Virus schon Anfang 2007 über kontaminierte Speiseabfälle in der Hafenstadt Poti am Schwarzen Meer eingeschleppt. Innerhalb von wenigen Monaten hat sich die Infektion im ganzen Land, meist entlang der großen Verkehrswege, ausgebreitet. Anfang August wurde ASF auch in den nördlichen Provinzen Armeniens diagnostiziert. Inwiefern Wildschweine von der Seuche betroffen sind, ist derzeit nicht klar. Die Rolle von Zecken im Seuchengeschehen in diesen Ländern ist ebenfalls unklar. Die überwiegend kleinbäuerlichen Schweinehaltungen mit suboptimalen Hygienebedingungen machen eine effiziente Seuchenbekämpfung im Kaukasus sehr schwierig.

Insgesamt ist anzumerken, dass die Gefahr einer Einschleppung nach Europa bzw. Deutschland, z.B. über kontaminierte Lebensmittel (Fleisch, Wurst), mit den Fällen im Kaukasus angestiegen ist. Die wichtigsten Merkmale der Erkrankung ebenso wie die diagnostischen Möglichkeiten sollen vorgestellt und diskutiert werden.

Literatur:

Homepage des NRL ASP am FLI (www.fli.bund.de)

Falldefinition der ASP (BMELV/FLI)

OIE Manual

Anschrift der Autoren:

Dr. Martin Beer

Institut für Virusdiagnostik

Friedrich-Loeffler-Institut

martin.beer@fli.bund.de

Zur Rolle von *Campylobacter* und *Yersinia* als Zoonoseerreger beim Schwein

Alexandra von Altrock und Karl-Heinz Waldmann

Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin und Ambulatorische Klinik,

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Zoonosen sind Infektionskrankheiten, die auf direktem Weg vom Tier oder indirekt über Vektoren (v. a. Lebensmittel) auf den Menschen übertragen werden. Erreger, die über kontaminierte Lebensmittel den Menschen infizieren, verursachen zumeist akute Magen-Darm-Erkrankungen. Neben den Salmonellen gehören *Campylobacter* spp. und *Yersinia enterocolitica* zu den drei häufigsten Zoonoseerregern des Menschen in Europa (European Commission, 2004). Bei der *Campylobacter*-spp.-Infektion kann als Folgeerkrankung das Guillain-Barré-Syndrom auftreten, eine Polyradikuloneuropathie mit fortschreitenden Lähmungen (Wittenbrink, 2002). Auch wird die sog. Reiter-Krankheit als Komplikation beschrieben, ein Syndrom aus Arthritis, Urethritis, Konjunktivitis/ Iritis und Reiter-Dermatose (Bartelt, 2004). Als post-infektiöse Komplikationen der *Yersinia-enterocolitica*-Infektionen sind Reaktive Arthritis, Erythema nodosum, Uveitis und Thyreoiditis möglich (Neubauer et al., 2001).

Schweine sind ein bedeutsames Reservoir sowohl für *Yersinia enterocolitica* als auch für *Campylobacter* spp.. Dabei liegt die Nachweisrate von *Campylobacter coli* bei nahezu 100 % im Darm von Schlachtschweinen (v. Altrock et al., 2004). Dieser Erreger verursacht bis zu 20 % der Campylobacteriosen des Menschen (Schulze et al., 2000, Gürtler et al., 2005). Die häufigste Ursache für humane Campylobacter-bedingte Erkrankungen ist jedoch *Campylobacter jejuni*, ein in erster Linie beim Geflügel vorkommender Erreger (Tam et al., 2003).

Trotz des regelmäßigen Vorkommens von *Campylobacter coli* im Schweinedarm gelingt der Nachweis des Erregers auf dem Schlachttierkörper selten (Alter et al., 2005, Pearce et al., 2003). In frischem Schweinefleisch konnten *Campylobacter* spp. in bis zu 3,7 % der Fälle nachgewiesen werden (Sorensen und Christensen, 1997). Vergleichende Genomuntersuchungen von *Campylobacter*-Isolaten von Mensch und Schwein stützen jedoch die Ansicht, dass das Schwein, wenn überhaupt, nur eine sehr untergeordnete Bedeutung für das Infektionsgeschehen des Menschen besitzt

(Guévremont et al., 2004, Litrup et al., 2007). Im Gegensatz dazu zeigte eine vergleichende Studie über *Yersinia enterocolitica*, dass zwischen isolierten pathogenen Stämmen von Menschen und Schlachtkörpern bzw. Schweinefleisch 80% der vom Mensch gewonnenen Isolate denen vom Schwein entsprechen (Fredriksson-Ahomaa et al., 2001), d. h. hier das Schwein tatsächlich den Ursprung der Infektion bildet.

Mit der europäischen Zoonosenrichtlinie (Richtlinie 2003/99/EG) wurde im Jahr 2003 eine Verordnung (VO (EG) Nr. 2160/2003) erlassen, die sich in erster Linie mit der Bekämpfung von Salmonellen in Geflügel- und Schweinebeständen beschäftigt. Vorläufig werden weitere zoonotische Erreger in dieser Verordnung nicht berücksichtigt. Sie lässt jedoch die Möglichkeit offen, je nach Häufigkeit des Auftretens in der Human- und Tierpopulation, ihrer Schwere der Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und auch unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte andere Zoonosen einzubeziehen. Dabei tragen die Hauptverantwortung für den Schutz des Verbrauchers vor Zoonosen, wie Salmonellose, Campylobacteriose und Yersiniose, die Landwirte sowie Lebensmittelunternehmer und Futtermittelerzeuger. Nur durch die Produktion von Tieren, die frei von sog. „foodborne diseases“ sind, kann dafür die Grundlage gelegt werden. Dies kann im Sinne der Qualitätssicherung und des Verbraucherschutzes nur durch eine kontinuierliche tierärztliche Überwachung der Verbreitung von Zoonosen in den Schweinebeständen sichergestellt werden.

Literatur

Alter T, Gaull F, Kasimir S, Gürtler M, Fehlhaber K (2005): Vorkommen und genetische Charakterisierung von porcinen *Campylobacter coli*-Isolaten. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 118: 214-219.

Altrock A v, Weber RM, Glünder G, Waldmann KH (2004): Investigation into the occurrence of *Campylobacter* spp. on pig carcasses. Proc. 18th Int. Pig Vet. Soc. Congress, Hamburg, Germany, 683.

Bartelt E (2004): Monitoring und Risikobewertung bei *Campylobacter*-Infektionen. Dtsch Tierärztl Wochenschr 111: 326-331.

European Commission (2004): Trends and sources of zoonotic agents in animals, feedingstuffs, food and man in the European Union and Norway. http://europa.eu.int/comm/food/food/biosafety/salmonella/zoonoses_reps_2003_en.htm

Fredriksson-Ahomaa M, Hallanvuori S, Korte T, Siitonen A, Korkeala H (2001): Correspondence of genotypes of sporadic *Yersinia enterocolitica* bioserotype 4/O:3 strains from human and porcine sources. Epidemiol Infect 127: 37-47.

Gürtler M, Alter T, Kasimir S, Linnebur M, Fehlhaber K (2005): Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in fattening pigs. J Food Prot 68: 850-854.

- Guévremont E, Higgins R, Quessy S (2004):** Characterization of *Campylobacter* isolates recovered from clinically healthy pigs and from sporadic cases of campylobacteriosis in humans. *J Food Protect* 67: 228-234.
- Litrup E, Torpdahl M, Nielsen EM (2007):** Multilocus sequence typing performed on *Campylobacter coli* isolates from humans, broiler, pigs and cattle originating in Denmark. *J Appl Microbiol* 103: 210-218.
- Neubauer H, Sprague LD, Scholz H, Hensel A (2001):** *Yersinia-enterocolitica*-Infektionen: 2. Bedeutung beim Menschen. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 114: 81-87.
- Pearce RA, Wallace FM, Call JE, Dudley RL, Oser A, Yoder L, Sheridan JJ, Luchansky JB (2003)** Prevalence of *Campylobacter* within a swine slaughter and processing facility. *J Food Protect* 66: 1550-1556.
- Schulze F, Bartelt E, Müller W (2000):** *Campylobacter*. In: Sachse K, Gallien P (Hrsg.), *Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger*. BgVV-Hefte 02/2000, 13-28.
- Sorensen R, Christensen H (1997):** *Campylobacter* in pork – a problem? *Dansk Veterinaertidsskrift* 80: 452-453.
- Tam CC, O'Brien SJ, Adak GK, Meakins SM, Frost JA (2003):** *Campylobacter coli* – an important foodborne pathogen. *J Infect* 47: 28-32.
- Wittenbrink MM (2002):** *Campylobacter*. Vorkommen und pathogene Bedeutung bei Mensch und Tier. *Mitteil Lebensmittelunt Hyg* 93: 4-8.

Anschrift der Autoren

Dr. A. v. Altrock, Prof. Dr. K.-H. Waldmann
Klinik für kleine Klautiere und forensische Medizin und Ambulatorische Klinik
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15, Haus-Nr. 121, D-30173 Hannover

Die zoonotische Bedeutung von *Toxoplasma* und *Sarcocystis* beim Schwein

Astrid M. Tenter

Institut für Parasitologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Zusammenfassung:

Parasitäre Zoonosen können durch eine Reihe einzelliger Eukaryoten hervorgerufen werden. Dazu gehören *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, verschiedene Arten von *Cryptosporidium*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Giardia duodenalis*, *Pleistophora*-ähnliche Organismen, *Sarcocystis hominis*, *Sarcocystis suihominis* und *Toxoplasma gondii*. Übertragungen vom Tier zum Menschen erfolgen vor allem über Dauerstadien, die in die Umwelt ausgeschieden werden, oder über Entwicklungsstadien im Fleisch und anderen Produkten tierischen Ursprungs. Die Sarcocystiose und die Toxoplasmose gehören zu den Lebensmittel übertragenen Zoonosen, bei denen auch das Schwein eine Rolle spielen kann. Während Infektionen mit *S. suihominis* beim Menschen meist harmlose, selbstlimitierende Diarrhöen verursacht, kann eine Infektion mit *T. gondii* beim Menschen schwerwiegende Erkrankungen (konnatale Toxoplasmose, okuläre Toxoplasmose, *Toxoplasma*-Encephalitis oder disseminierte Toxoplasmose bei immunsupprimierten Patienten) auslösen.

Es gibt eine Reihe epidemiologischer Faktoren, die Einfluss auf die Prävalenz humaner Infektionen mit *S. suihominis* oder *T. gondii* nehmen können. Dazu gehören Veränderungen im Verbraucherverhalten ebenso wie Änderungen bei der Tierhaltung oder der Fleischproduktion. In Deutschland gab es im Verlauf der letzten Jahre eine zunehmende Nachfrage nach Produkten aus artgerechter Tierhaltung und ökologischem Landbau. Es ist derzeit nicht bekannt, welchen Einfluss die damit verbundenen Änderungen bei den Fütterungs- und Haltungsbedingungen von Nutztieren auf die Prävalenz von Infektionen mit *Sarcocystis*-Arten oder *T. gondii* haben. Während in der Humanmedizin verschiedene Testverfahren zum Nachweis einer Infektion mit *T. gondii* standardisiert wurden, fehlen in der Veterinärmedizin standardisierte Testsysteme, mit denen adäquate epidemiologische Daten über Infektionen mit Zysten bildenden Kokzidien bei Nutztieren erhoben werden können.

In diesem Vortrag werden neue Aktivitäten und Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle der Toxoplasmose bei Mensch und Tier in Deutschland und anderen

Mitgliedsstaaten der Europäischen Union vorgestellt. Unter anderem wurde im September 2006 die interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft „Toxoplasmose“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. gegründet. Sie hat zum Ziel, durch gemeinsame Aktivitäten von anerkannten Experten verschiedener Fachrichtungen neue Standards für Diagnostik, Therapie und Prävention der Toxoplasmose bei Schwangeren, Neugeborenen und anderen Risikogruppen festzulegen. Von der Arbeitsgemeinschaft werden aktualisierte Empfehlungen und Stellungnahmen zu verschiedenen Aspekten der Toxoplasmose erarbeitet, die auf der Internetseite der Gesellschaft eingesehen und abgerufen werden können (<http://www.p-e-g.org>).

Außerdem wird seit Juli 2007 im Rahmen der Förderung von Zoonose-Netzwerken des Bundesministeriums für Bildung, Forschung und Technologie das Netzwerk TOXONET01 gefördert. Hierbei handelt es sich um einen Verbund von Wissenschaftlern in human- und veterinärmedizinischen Einrichtungen mit dem Ziel, relevante Aspekte der Pathogenese, Diagnose und Epidemiologie der Toxoplasmose bei Mensch und Tier zu untersuchen. Die in diesem Netzwerk durchgeführten Studien werden die Kenntnisse zum Überleben von *T. gondii* in verschiedenen Wirtszellen und Lebensmitteln erheblich erweitern und wichtige epidemiologische Daten über Infektionen mit *T. gondii* sowie Risikofaktoren bei Mensch und Tier liefern. Für eine über das Netzwerk hinausgehende Kooperation bietet sich die Expertise bei der Entwicklung und Standardisierung diagnostischer Tests und die Bereitstellung definierter Referenzseren für den veterinärmedizinischen Bereich an.

Literatur:

Bundesinstitut für Risikobewertung (2005): Rohwurst kann eine Infektionsquelle für Toxoplasmose sein. Stellungnahme Nr. 039/2005 des BfR. (http://www.bfr.bund.de/cm/208/rohwurst_kann_eine_infektionsquelle_fuer_toxoplasmose_sein.pdf)

Damriyasa IM, Bauer C, Edelhofer R, Failing K, Lind P, Schares G, Tenter AM, Volmer R, Zahner H (2004): Cross-sectional survey in pig breeding farms in Hesse, Germany: seroprevalence and risk factors of infections with *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis* spp. and *Neospora caninum* in sows. *Vet Parasitol* 126: 271-286.

European Food Safety Authority (2007): Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from EFSA on Surveillance and monitoring of *Toxoplasma* in humans, foods and animals. *The EFSA Journal* 583: 1-64. (http://www.efsa.eu.int/EFSA/Scientific_Opinion/biohaz_op_ej583_toxoplasma_en,0.pdf)

Kijlstra A, Jongert E (2008): Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. *Int J Parasitol* (im Druck).

Lindsay DS, Collins MV, Holliman D, Flick GJ, Dubey JP (2006). Effects of high-pressure processing on *Toxoplasma gondii* tissue cysts in ground pork. *J Parasitol* 92: 195-196.

Tenter AM (2007): TOXONET01 – ein Netzwerk zur Toxoplasmose bei Mensch und Tier in Deutschland: Pathogenese, Risikofaktoren und Kontrolle. *Forschung fürs Leben* 2007: 32-

37. ISSN 0947-0956. (http://www.tiho-hannover.de/service/presse/forsch/zoonosen_magazin.pdf)

Tenter AM, Fehlhaber K (2002): Toxoplasmose: Eine lebensmittelübertragene Parasitose. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 45: 549-555.

Tenter AM, Heckerath AR, Weiss LM (2000). *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int J Parasitol 30: 1217-1258.

Anschrift der Autorin:

Prof. Dr. Astrid M. Tenter
Institut für Parasitologie
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Büntweg 17
30559 Hannover
E-Mail: Astrid.Tenter@tiho-hannover.de

Abschlussdiskussion

Moderation: Lothar H. Wieler, Berlin

Notizen: