

Genetische Krankheitsresistenz beim Schwein – Modelle, Forschung und Praxisanwendung

Prof. Gerald Reiner (Gießen)

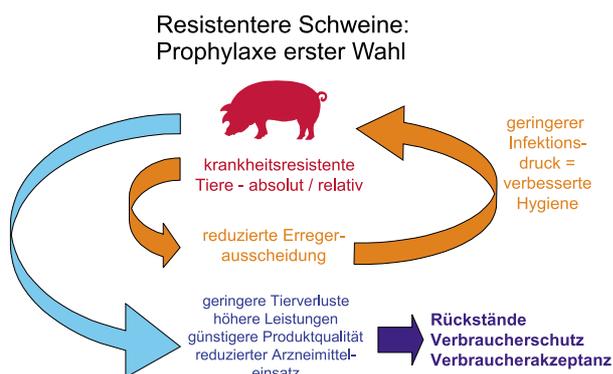
Einführung

Die im Laufe der letzten 60 Jahre im Zusammenhang mit Virose, Bakteriose und Parasitose beobachteten Resistenzunterschiede beim Schwein geben Anlass zur Hoffnung, dass der Nutzung der natürlichen Krankheitsresistenz zukünftig eine entscheidende Bedeutung als Prophylaxemaßnahme zukommen wird - ganz im Sinne von Plonait und Bickardt, die „bei zunehmend einschränkenden Regelungen der Medikamentenanwendung, der Schlachtverwertung und des Tierschutzes ... „ für die Zukunft eine Situation aufzeigen, „in der Schweine durch optimale Haltung und Prophylaxe nahezu krankheitsfrei gehalten werden“ und auf sonstige Maßnahmen weitgehend verzichtet werden kann.

Resistentere Schweine, gleich ob absolute oder relative Resistenz, sind in ihrer Abwehr gegenüber bestimmten Erregern oder Erregergruppen begünstigt. Die Resistenzmechanismen wirken sich bei der Aufnahme des Erregers in den Organismus (über spezifische Rezeptoren), bei dessen Vermehrung (spezifische Enzyme des Wirtsstoffwechsels) oder dessen Elimination (unspezifische und/oder spezifische Abwehrmechanismen) aus und führen so zu einer Erreger-Reduktion. Da die Auswirkungen einer Infektionskrankheit meistens eng mit der beteiligten Erregermenge assoziiert sind, werden in Folge einer gesteigerten Resistenz Leistungseinbußen sowie Dauer und Grad des klinischen Bildes vermindert. Durch die verminderte Erregerausscheidung führen resistentere Schweine zu einem verminderten Infektionsdruck im Bestand. Die Anhebung des Hygienestandards kann zur Leistungssteigerung, zur Verbesserung der Produktqualität, zur Reduktion von Verlusten und zu einem verminderten Antibiotika-Einsatz führen. Hierdurch sollten sich verbesserte Resistenzen auch günstig auf den Verbraucherschutz und die Verbraucherakzeptanz gegenüber Lebensmitteln tierischer Herkunft auswirken (Abb. 1).

Zu den bislang angewandten Maßnahmen zur Krankheitsprophylaxe zählen neben den verbesserten Haltungs- und Hygienebedingungen vor allem seuchenhygienische Maßnahmen, Immun- und Chemoprophylaxe. Hingegen wird die genetische Krankheitsresistenz nur marginal genutzt.

Abbildung 1: Krankheitsresistenz und Prophylaxe



Hierfür gibt es mehrere Ursachen:

- Fast alle der zahlreichen bekannten Resistenzunterschiede sind lediglich auf Populationsebene beschrieben (z. B. als Rassenunterschiede). Nur in wenigen Fällen ist die molekulare Ursache bekannt.
- An den meisten Resistenzunterschieden beteiligen sich mehrere oder sogar zahlreiche Gene. Der Anteil der Einzelgenwirkung wird dadurch reduziert, ihr Nachweis erschwert.
- Hinzu kommt eine erhebliche Überlagerung mit Umweltfaktoren, die sich aus unterschiedlichen Betriebsbedingungen hinsichtlich Immunität, Betriebshygiene und Erregerprävalenz ergibt und dazu führt, dass günstige Genwirkungen im Feld praktisch nicht eindeutig erkannt und zugeordnet werden können.
- Die Grundlagen verschiedener Resistenzmechanismen sind noch nicht hinreichend genau verstanden - ein Flaschenhals sowohl für die Aufklärung von Resistenzmechanismen, als auch für deren Nutzung.
- Häufig fehlen die geeigneten Tiermodelle, um Resistenzunterschiede untersuchen zu können.

Die Probleme lassen sich heute zumindest teilweise lösen, indem ausgewählte Tiergruppen auf Station geprüft werden

- unter weitgehender Gleichschaltung der Umwelteffekte,
- bei Verwendung moderner analytischer Verfahren wie der QTL-Analyse,
- durch Einsatz eines hinreichend umfangreichen Repertoires an Genmarkern,
- durch Einkreuzung von Pietrain und Meishan, Schweinerassen, die einen hohen Anteil an genetischer Diversität einbringen.

Abbildung 2: Chinesische Meishan. Aufgrund ihrer epizootiologischen Herkunft zeigen diese Tiere eine von den europäischen Rassen divergierende Resistenzlage



Die Nutzung der natürlichen Krankheitsresistenz ist heute für die Bekämpfung stark therapieresistenter Magen-Darm-Nematoden beim Schaf im südlichen Afrika und in Australien kaum mehr wegzudenken. Ähnliches gilt für die Bekämpfung von Zecken und Trypanosomen beim Rind an tropischen Standorten. Die ersten kommerziellen Ansätze zur Berücksichtigung der Krankheitsresistenz zielen gegen die Aviäre Leukose und die Marek'sche Krankheit beim Huhn. In Skandinavien geht inzwischen die Mastitisresistenz in Selektionsprogramme ein.

Die natürliche Krankheitsresistenz beim Schwein findet v. a. in den USA, in Kanada, Dänemark und der Schweiz ihre Anwendung. Die Ansätze berücksichtigen Resistenzen gegen *E. coli* sowie unterschiedliche Immunreaktivitäten. Ein Farmer in den nordamerikanischen Schweinezentren kann sich heute nicht mehr vorstellen, einen *E. coli* F18-empfindlichen Eber einzusetzen.

Genetische Resistenzen beim Schwein

Virosen

Genetische Resistenzunterschiede fanden sich hinsichtlich des Afrikanischen und Europäischen Schweinepestvirus, des Pseudorabiesvirus, des MKS-Virus und des hämagglutinierenden Enzephalomyelitis-Virus (Coronavirus). Die Unterschiede zeigten sich meist zwischen verschiedenen Rassen. Die Ursachen, die zu den beschriebenen Unterschieden führten, sind bislang allerdings noch nicht aufgeklärt. Resistenzunterschiede hinsichtlich der Schweinepest scheinen auf unterschiedlichen, apoptosevermittelnden Zytokinfreisetzungen aus infizierten Makrophagen zu beruhen.

Bei der Maus verleiht das Wildtyp-mx1-Gen eine Resistenz gegenüber Influenzaviren. Durch Interferon induziert, bewirkt das Protein eine Blockade der Virussynthese, wodurch es zur raschen Rekonvaleszenz kommt. Mx1-Proteine sind auch beim Schwein im Zusammenhang mit Influenza von Bedeutung. Versuche, die resistenzvermittelnde Variante des Mäuse-mx1-Gens auf das Schwein zu übertragen, führten jedoch nicht zur Expression des gewünschten Gens. Amerikanische Forscher fanden unterschiedliche Serumneutralisationstiter nach Impfung verschiedener Schweinerassen gegen die Aujeszky'sche Krankheit (AK). Die Rassen Yorkshire und Chester White zeigten sich hierbei der Rasse Duroc und der Landrasse überlegen. Die Erblichkeit für dieses Merkmal wurde auf 0,18 geschätzt. Resistenterer Rassen wiesen höhere zelluläre als humorale Immunreaktionen auf.

Bakteriosen

Resistenzen gegen Bakterien wurden bereits 1942 beschrieben. Eine Resistenz gegenüber *Brucella suis* zeigt sich sowohl im Infektionsversuch als auch bei natürlicher Infektion. Die Resistenz wurde rezessiv, aber mit unvollständiger Penetranz (24 % der erwarteten resistenten Tiere waren empfindlich) vererbt: ein Hinweis auf die Beteiligung eines Haupt- und weiterer Gene. In den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts gelang es auch, eine Schweinelinie mit absoluter Resistenz gegenüber der akuten und der chronischen Form des Rotlaufs (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) zu entwickeln. Die Selektion basierte auf Infektionsstudien. Resistenzen wurden ebenfalls gegenüber Dysenterie und Rhinitis atrophicans, Leptospirose und Salmonellose beschrieben.

Die Resistenzen/Empfindlichkeiten gegenüber den *E. coli*-Serotypen F4 (K88), F5 (K99) und F18 (F107) sind eben-

falls genetisch bedingt. Die Fimbrien vermitteln das Haften bestimmter *E. coli* an der Dünndarmschleimhaut bei Saug- (v. a. F4) und Absetzferkeln (v. a. F18). In beiden Fällen wird die Resistenz rezessiv vererbt. Als molekulare Basis gilt eine Mutation der α -(1,2)-Fucosyltransferase auf Chromosom 6, in Kopplung mit dem Halothangen. Das Resistenzgen wird bereits in der Praxis zur Selektion eingesetzt. Ein Gen mit Auswirkungen auf die Resistenz gegenüber *E. coli* mit F4ab- und F4ac-Fimbrien konnte auf Chromosom 13 des Schweins eingegrenzt werden. Resistenzsteigernde Effekte gegenüber Salmonellosen werden dem NRAMP1-Gen auf Chromosom 15 des Schweins zugeschrieben.

Parasitosen

Hier liegen Erkenntnisse über Resistenzen gegenüber den Nematoden *Ascaris suum*, *Trichuris suis* und *Strongyloides ransomi* vor. Eine Resistenz gegenüber *Trichinella spiralis*, die sich in einem immunvermittelten Abbau enzystierter Muskellarven ausdrückt, wird mit Genen aus dem Bereich des MHC-Komplexes auf Chromosom 7 assoziiert.

Immunantwort

Ein sehr komplexes Gebiet, das an dieser Stelle nur kurz umrissen werden kann, ist das der Erblichkeit der Immunantwort. Während Variationen in Rezeptoren für Krankheitserreger oft nur einen bestimmten Erreger betreffen, wird sich ein effizienteres Immunsystem auf eine ganze Reihe von Erregern zugleich positiv auswirken. Untersuchungen über genetische Variationen der Immunantwort wurden von zahlreichen Wissenschaftlern durchgeführt. Experimente von Wilkie und Mallard, die Schweine nach niedriger und hoher Immunantwort auf Vakzinierung selektierten, führten zum Aufbau eines kommerziellen Selektionsprogrammes auf der Basis eines hohen Immunresponses (HIRTM).

Anhaltspunkte für Resistenzmechanismen

Resistenzmechanismen können an sehr unterschiedlichen Ebenen der Erregerabwehr angreifen. Faktoren der angeborenen und erworbenen Abwehr, zu denen eine Vielzahl von Mediatoren (u. a. Zytokine, Interleukine) gehören, können sich daran ebenso beteiligen wie Rezeptorproteine oder Enzyme, die Rezeptorproteine durch Glykosylierung modifizieren und somit das Haften und Eindringen von Erregern erschweren oder sogar verhindern. Auch Komponenten der zellulären Replikationsmaschinerie kommen als molekulare Ursache für Resistenzen in Frage. Eine Mutation in der α -1,2-Fucosyltransferase stellt ein Beispiel für einen rezeptorvermittelten Resistenzmechanismus beim Schwein dar. Die Mutation wirkt sich auf die Resistenz gegenüber *E. coli*-Keimen mit dem Fimbrientyp F18 aus (s. u.). Das Mx1-Protein der Maus vermittelt die Resistenz/Empfindlichkeit gegenüber Influenza-Viren durch Interaktion mit der Maschinerie der Virusreplikation. Resistenzmechanismen wie die gerade beschriebenen werden oft monogen vererbt und sind damit sowohl der Untersuchung als auch der Anwendung leichter zugänglich. Wichtige Kandidatengene für die Resistenz gegenüber unterschiedlichen Erregern werden im Bereich des MHC (Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex) vermutet. So basiert auch die Resistenz von Hühnerlinien gegenüber der Marek'schen Krankheit auf spezifischen Haplotypen im MHC. Beim Schwein wurden Beziehungen zwischen MHC-Haplotyp und der Abwehrbereitschaft gegen *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus aureus* und *Salmonella typhimurium* sowie *Trichinella spiralis* festgestellt. Je nach Auswirkung des Resistenzmechanismus

kann man auch von einer spezifischen Resistenz sprechen, die sich nur auf einen bestimmten oder eine Gruppe ähnlicher Erreger bezieht, oder von allgemeiner Resistenz. An Letzterer dürften sich vor allem Mechanismen der Immunabwehr beteiligen.

Vom klinischen Bild zum Resistenzgen

Zwischen absoluter Empfindlichkeit und Resistenz gegenüber einem bestimmten Erreger oder einer Erregergruppe kann es fließende Übergänge geben. Der Status jedes zu untersuchenden Tieres muss anhand einer exakten, zeitgleichen und detaillierten klinischen Erhebung aufgezeichnet werden. Am einfachsten können wir gedanklich von den Extremen ausgehen und diese klinisch als „gesund = resistent“ bzw. „krank = empfindlich“ einstufen. Unterschiede in der Resistenz/Empfindlichkeit zwischen Tieren, trotz identischer Infektionsbedingungen (z. B. Alter, Immunologie, Hygiene- und Haltungsbedingungen, Vorbehandlungen, Infektionsdruck), können auf die Beteiligung eines oder mehrerer varianter Gene hinweisen. Die günstige(n) Genvariante(n) zu identifizieren kann das Verständnis der molekularen Pathogenesemechanismen erweitern. Hieraus lassen sich wertvolle Hinweise für die Entwicklung künftiger Behandlungs- und Immunprophylaxemaßnahmen ableiten. Zudem lassen sich solche natürlichen Resistenzen mit Hilfe molekularer Selektionsverfahren, z. B. der markergestützten Selektion (MAS), in Populationen einbringen oder vermehren, wodurch die Resistenzlage der Population gesteigert werden kann.

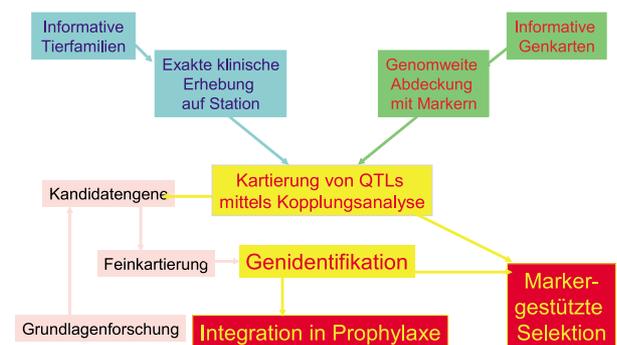
Allerdings liegt ein langer Weg zwischen der Beobachtung genetischer Resistenzunterschiede und der Identifikation der zugrunde liegenden Genvarianten. Ein möglicher Ansatz ist die Kartierung von Krankheitsresistenzloci (KRL; Genorte, die sich an der Empfindlichkeit/Resistenz gegenüber einer bestimmten Erkrankung beteiligen) mit Hilfe der Kopplungsanalyse (Abb. 3). Man versteht dabei unter Kopplung, dass von zwei allelen Genvarianten A und B eines Genmarkers beispielsweise Variante A gehäuft mit dem klinischen Befund „resistent“ und Variante B mit dem Befund „empfindlich“ auftritt. Je größer die Übereinstimmung, desto enger die Kopplung und desto näher am verantwortlichen Gen liegt der Marker.

Der Ansatz verwendet informative Schweinefamilien aus Anpaarungen von Rassen oder Populationen, die sich im Hinblick auf die zu untersuchende Resistenz/Empfindlichkeit möglichst maximal voneinander unterscheiden, vorausgesetzt solche Tiermodelle sind überhaupt bekannt. Alle F₂-Tiere, bei denen es zur Aufspaltung der Genotypen kommt, werden unter exakt standardisierten Bedingungen auf Station aufgezogen und unter Gleichschaltung der Umwelt mit einem Erreger infiziert. Ein statistisches Verfahren, die QTL-Analyse (s. u.), prüft, an welchen Positionen auf den Chromosomen eine maximale Kopplung zwischen klinischem Bild und Herkunft der Allele bezüglich der Ausgangsrassen besteht. Ein Genort mit Beteiligung an einer rezessiven Resistenz wird also an dieser Position bei allen resistent erscheinenden F₂-Nachkommen reinerbige Allele der resistenten Rasse aufweisen, während bei empfindlichen F₂-Nachkommen mindestens ein Allel von der empfindlichen Rasse stammen muss.

Unter Miteinbeziehung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung und der vergleichenden Genkartierung (Genkarten von Mensch und Maus sind wesentlich dichter bestückt als die des Schweins) lassen sich nun im Bereich der gefundenen Krankheitsresistenzloci Kandida-

tene definieren, die dann durch Feinkartierung identifiziert werden können. Am Ende der Prozedur steht schließlich die Gen-Identifikation. Bereits bei hinreichend enger Kopplung zwischen KRL und Marker, spätestens jedoch mit der Gen-Identifikation lässt sich dann die resistenzfördernde Variante mittels markergestützter Selektion (MAS) in Prophylaxeprogramme integrieren.

Abbildung 3: Möglicher Ansatz zur Kartierung von Krankheitsresistenz-Genloci



Eigene Untersuchungen

Aus dem bisher Skizzierten wird deutlich, dass es sich bei Resistenzmechanismen in den meisten Fällen um komplex regulierte Gen-Interaktionen handeln dürfte, und dass Hauptgene nur in seltenen Fällen isoliert für Resistenzen verantwortlich sein werden. Aktuelle Forschungsansätze versuchen sich dieser Komplexität mit Hilfe genomischer, proteomischer und transkriptomischer Untersuchungsverfahren anzunähern. Dabei geht es um die synchrone Erfassung dieser komplexen Wechselwirkungen zahlreicher Einzelgene untereinander, unter Anwendung moderner mathematischer Algorithmen.

Ein Beispiel hierfür ist die QTL-Analyse. Der Ausdruck „QTL“ steht für „quantitative traits loci“, das sind Genorte, die sich an der quantitativen Ausprägung von Merkmalen wie Milchleistung, Schlachtkörperqualität, Legeleistung, etc. beteiligen. Mit Hilfe der QTL-Analyse werden im Prinzip genomweit alle „Genorte“ synchron auf ihre Assoziation mit der Ausprägung eines Merkmals untersucht.

Unsere Forschungsansätze basieren neben der QTL-Analyse auf der Untersuchung von F₂-Kreuzungen chinesischer und europäischer Schweinerassen. Durch die Kombination von Rassen mit ausgeprägter genetischer Distanz sollen Genvarianten mit möglichst unterschiedlichen Wirkungen auf die zu untersuchenden Merkmale kombiniert werden. Außerdem lässt sich so die Segregation von Chromosomenabschnitten zwischen den Generationen leichter nachvollziehen. Unsere Modelle sind das Pseudorabiesvirus, Sarcocystose und Salmonellose. Weitere Modelle sind im Aufbau.

Resistenz gegen das Pseudorabies-Virus

Beim Pseudorabies-Virus (PrV), dem Erreger der Aujeszky'schen-Krankheit (AK) handelt es sich um ein neuroinvasives Virus aus der Gruppe der α -Herpesviren. Der Grad der klinischen Symptomatik hängt in starkem Maße vom Alter der betroffenen Tiere, von deren Immunitätsstatus sowie von der Virulenz und Dosis des Erregers ab. Bei

Ferkeln nicht immuner Sauen treten innerhalb der ersten beiden Lebenswochen virämisch bedingte Temperaturerhöhung und zentralnervöse Symptome auf. Dabei werden Mortalitätsraten von nahezu 100 % erreicht. Bei älteren Tieren ist der Verlauf meist nicht letal. Im Bestand zeigen sich Niedergeschlagenheit, Anorexie, Pyrexie, Ataxie, respiratorische Störungen und Aborte. Die ökonomische Bedeutung des Erregers liegt in dessen veterinärpolizeilicher Maßregelung und den damit verbundenen Handelsrestriktionen. In Deutschland richten sich derzeit alle Anstrengungen der Länder auf die Aufrechterhaltung des Status als AK-freie Region. Eine wesentliche Voraussetzung zur Erfüllung der gesetzlichen Auflagen ist das Verbot der Impfung gegen AK. Dadurch erhöht sich aber auch die Empfänglichkeit der Tierbestände gegen den Erreger. Schweine mit natürlicher Resistenz gegenüber dem PrV würden nach Infektion von Außen nicht mehr oder in geringerem Maße erkranken, keinen oder weniger Erreger ausscheiden und verbreiten und damit zu einer nachhaltigen Absicherung des Status beitragen.

Aufbauend auf verschiedene amerikanische Untersuchungen, die genetisch bedingte Unterschiede im Vakzinierungserfolg gegen PrV bei unterschiedlichen Schweinerassen nachweisen konnten, verglichen wir in einer gemeinsamen Untersuchung mit der Bundesanstalt für Viruskrankheiten der Tiere in Tübingen (BFAV) die Empfänglichkeit der chinesischen Rasse Meishan mit der europäischen Rassen Large White und Pietrain. Mit der Untersuchung gelang uns der weltweit erste Nachweis von QTLs für Krankheitsresistenz beim Schwein.

Pathogenesemechanismus als Hinweis auf potenzielle Kandidatengene

Das PrV bindet über verschiedene Glykoproteine der Virusoberfläche an Rezeptoren der Zielzelle, die noch nicht vollständig bekannt sind. Nach Aufnahme und Vermehrung im Zellkern erfolgt ein erster Kontakt mit dem Immunsystem durch Präsentation über MHC-Proteine der Klasse I. Die Weiterverbreitung erfolgt nach Ausschleubung aus der Zelle auf lympho-hämatogenem Weg in Makrophagen sowie auf neuronalem Weg durch Vermehrung in Ganglienzellen. Aus der molekularen Pathogenese lassen sich Kandidatengene definieren, die sich an eventuellen Resistenzunterschieden ursächlich beteiligen könnten (Abb. 4).

Abbildung 4: Molekulare Mechanismen der PrV-Infektion und -Ausbreitung im Organismus

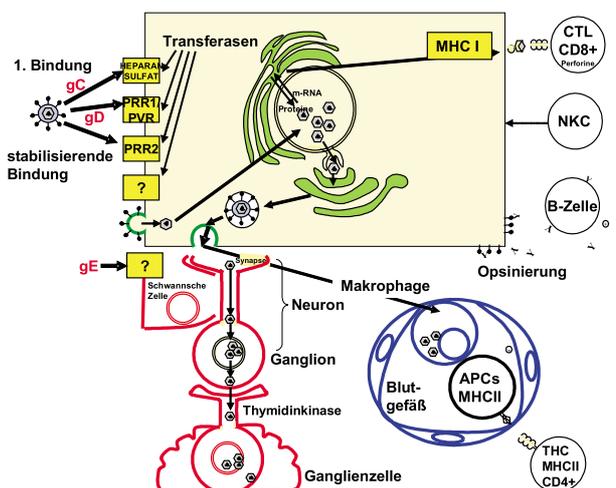
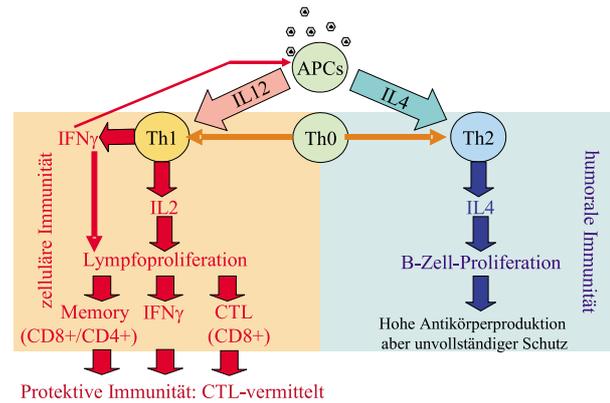


Abbildung 5: Mechanismen der PrV-Immunität



Für die PrV-Immunität ist es entscheidend, dass die Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) den T-Helfer-1-Weg induzieren. Helferzellen vom Typ 2 führen zur humoralen Immunität, die nur einen unvollständigen Schutz bietet. T1-Helferzellen aktivieren hingegen die protektive, T-Zell-vermittelte Immunantwort. An diesem Vorgang beteiligen sich verschiedene Interleukine sowie das Interferon gamma (Abb. 5). Auch aus den Immunmechanismen lassen sich wertvolle Hinweise auf Kandidatengene ableiten.

Nach Infektion mit dem hochvirulenten Stamm NIA-3 in der 12. Lebenswoche kam es bei den Vertretern der europäischen Rassen nach fünf bis sechs Tagen zu Mattigkeit, Anorexie und Fieber bis 41 °C, zu neurologischen Symptomen wie Ataxie, Zittern, Lähmungserscheinungen, Kreislaufen und Zwangsbewegungen in Seitenlage. Alle Tiere verendeten oder mussten euthanasiert werden. Auch die Schweine der Rasse Meishan zeigten sich matt, anorektisch und febril. Neurologische Störungen traten jedoch nicht auf und die Tiere erholten sich vollständig bis zum neunten Tag post infectionem (p. i.).

Ein markantes Merkmal der PrV-Infektion bei den F2-Schweinen war die Entwicklung der Körpertemperatur. Bereits ab Tag 3 p. i. ließen sich zwei unterschiedliche Temperaturreaktionstypen identifizieren. Drei Viertel der Tiere entwickelten bereits bis zum 3. Tag p. i. Fieber mit Durchschnittswerten um 41 °C. Ein Viertel blieb deutlich unter 40,5 °C. Eine zweite Differenzierung trat ab Tag 6 ein und zwar unabhängig vom Temperaturverlauf. Drei Viertel der Tiere entwickelte neurologische Symptome und verendete oder musste eingeschlafert werden, die restlichen Tiere überlebten und rekonvaleszierten vollständig bis zum 9. Tag p. i. (Abb. 6).

Abbildung 6: Verlauf der Rektaltemperatur der F₂-Schweine nach Infektion mit einem hochvirulenten PrV-Stamm

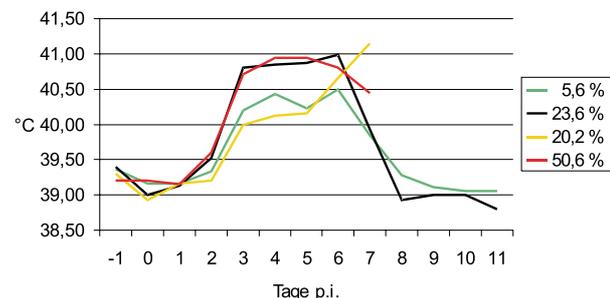
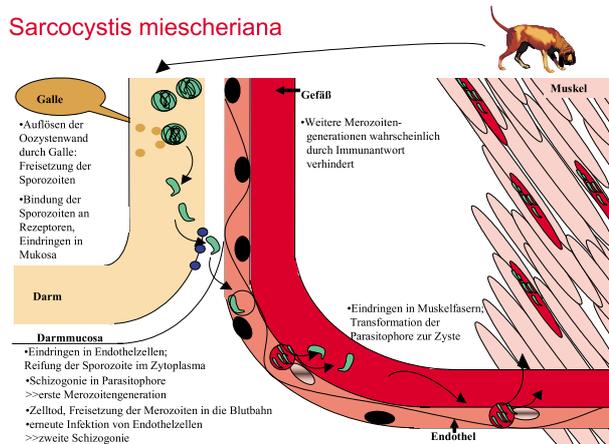
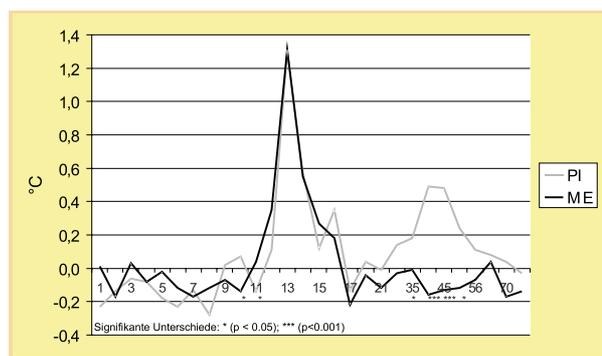


Abbildung 10: Pathogenese der Sarcocystose des Schweins



Untersuchungen an Meishan- und Pietrain-Schweinen ergaben Resistenzunterschiede zwischen beiden Rassen, die sich in klinischen, serologischen, hämatologischen und parasitologischen Befunden dokumentierten. Die erste Schizogonie zeigte sich klinisch nur bei Pietrain-Schweinen in einem geringen Anstieg der Körpertemperatur. Während der zweiten Schizogonie ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen beiden Rassen. Erst um die 6. Woche p. i., dem Zeitpunkt der Enzystierung von Muskelstadien in der Skelett- und Herzmuskulatur, unterschieden sich die beiden geprüften Rassen statistisch signifikant (Abb. 11).

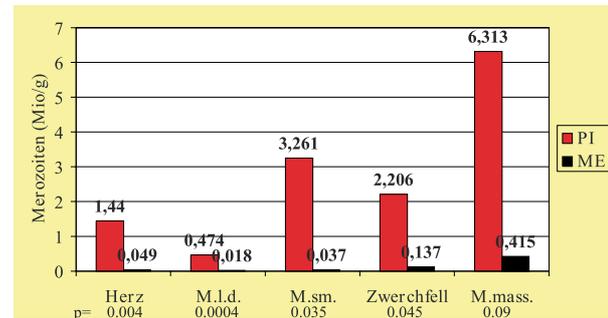
Abbildung 11: Verlauf der Rektaltemperatur bei reinrassigen Pietrain und Meishan nach Infektion mit Sarcocystis miescheriana



Ausgehend von der gleichen Infektionsdosis bildeten sich bei Pietrain-Schweinen etwa 20-mal mehr Muskelstadien als bei Meishan-Schweinen (Abb. 12). Erste immunologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass die qualitative und quantitative Immunantwort der Meishan-Schweine für deren relative Resistenz verantwortlich ist. Die Erbllichkeit für das Merkmal Merozoiten pro Gramm Muskulatur lag bei $h^2=0,8$.

Auch für dieses Modell haben die Arbeiten zur Identifikation der verantwortlichen Chromosomen und Kandidatengene begonnen. Die Untersuchungen zu *Sarcocystis miescheriana* erscheinen nicht nur im Hinblick auf subklinische und klinische Fälle von Interesse. Der Protozooe ist auch ein ideales Modell zum Verständnis der Patho-

Abbildung 12: Resistenzunterschiede zwischen Pietrain und Meishan werden besonders deutlich nach Auszählung der pro Gramm Muskulatur gebildeten Merozoiten



genese- und Resistenzmechanismen gegen verwandte Erreger aus der Gruppe der Protozoen, wie *Sarcocystis suis hominis*, Toxoplasmen und Kokzidien.

Nachhaltigkeit und Kontraproduktivität genetischer Krankheitsresistenz

Die Berücksichtigung einer verbesserten Krankheitsresistenz in der Zuchtungspraxis nimmt weltweit zu. Neben der Frage der Evaluierbarkeit von Krankheitsresistenzen sind allerdings zwei weitere Faktoren zu berücksichtigen: die Nachhaltigkeit der erzeugten Resistenz und die Frage der Kontraproduktivität im Hinblick auf andere Erreger oder Leistungsparameter. Da die natürliche Krankheitsresistenz erst seit kurzem Beachtung findet, kann die Frage der Nachhaltigkeit noch nicht sicher beantwortet werden. Für eine Nachhaltigkeit spricht aber, dass Rassen in endemischen Krankheitsgebieten resistenter sind, je länger sie sich mit dem Erreger auseinander setzen konnten. Dies gilt beispielsweise für den Befall mit Trypanosomen und tropischen Zecken beim Rind sowie für Nematoden beim Schaf. Vor allem polygen bedingte Resistenzmechanismen dürften es dem Erreger erschweren, sich durch Anpassung dem Selektionsdruck zu entziehen. Die Frage der Kontraproduktivität ergibt sich beispielhaft aus der Dichotomie der Immunantwort des Schweins: T1-vermittelte, zelluläre oder T2-vermittelte, humorale Immunität.

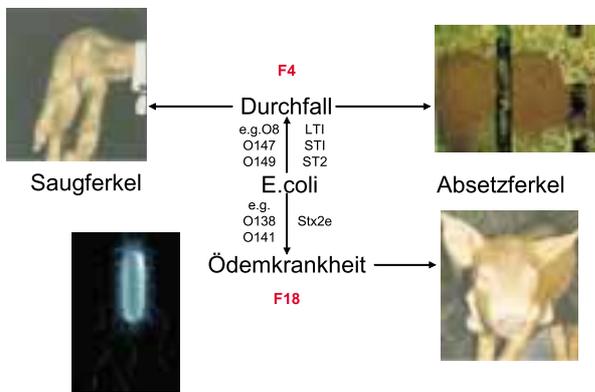
Wilkie und Mallard gelang es, durch Bildung eines Selektionsindex die humorale und die zelluläre Immunität beim Schwein parallel zu steigern. Rezeptoren, die das Haften von Erregern verhindern, könnten theoretisch auch ihre physiologische Funktion, z. B. im Stofftransport, weniger effizient ausüben. Hierfür gibt es jedoch bislang keine Belege. Leistungseinbrüche treten hingegen vor allem dann auf, wenn sich Infektionserreger – klinisch oder subklinisch – manifestieren. Die Integration absolut oder relativ resistenter Schweinepopulationen in die Krankheitsprophylaxe verspricht eine Verbesserung der Krankheitssituation in den Beständen. Schon eine relative Resistenz gegenüber einem Erreger oder einer Erregergruppe oder eine verbesserte Leistung angeborener und/oder erworbener Abwehrmechanismen wird zu einer geringeren Erregerausscheidung bei den resistenteren Tieren führen und damit über einen verminderten Infektionsdruck im Bestand den Hygienestatus verbessern. Ein geringerer Infektionsdruck bedeutet zugleich eine niedri-

gere Infektionsrate und damit eine weitere Absenkung der Keimausscheidung sowie geringere Leistungseinbußen und Tierverluste, weniger Aufwand für Chemotherapie und damit eine geringere Rückstandsproblematik. Langfristig ist damit auch eine verbesserte Akzeptanz für Produkte tierischer Herkunft zu erwarten.

E. coli-Rezeptoren: praktizierbare Krankheitsresistenz beim Schwein

Enterotoxin bildende *E. coli* (ETEC) gehören zu den bedeutsamsten enteropathogenen Infektionserregern beim Schwein. Sie verursachen Diarrhöe bei Saug- und Absetzferkeln (Abb. 13).

Abbildung 13: Bedeutung von *Escherichia coli* im Zusammenhang mit Durchfällen bei Saug- und Absetzferkeln sowie mit Ödemkrankheit



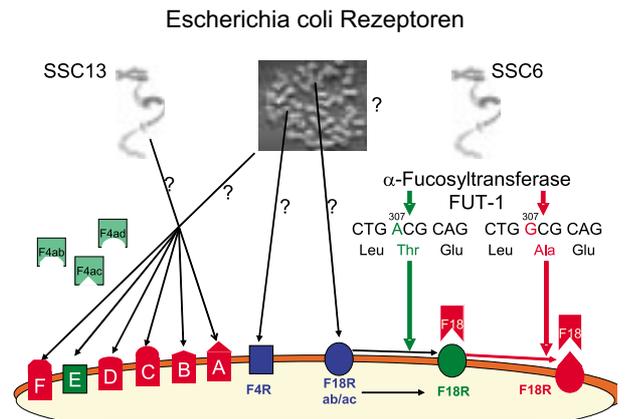
Eine Voraussetzung für die Infektion mit ETEC ist allerdings deren Fähigkeit zur Anheftung an spezifische Glykoproteinrezeptoren in der Bürstensaummembran des Dünndarms. Diese wird durch *E. coli*-spezifische Fimbrien vermittelt. Zu den häufigsten Fimbrientypen, die beim Schwein auftreten, gehören F4, F6 und F18. F4-Fimbrien spielen vor allem beim Colidurchfall der Saugferkel eine Rolle. Aufgrund der Unterteilung in die Fimbrientypen F4ab, F4ac und F4ad und wegen des Vorliegens unterschiedlicher Rezeptoren auf der Dünndarmschleimhaut lassen sich sechs unterschiedlich stark bindende Phänotypen A bis F beim Schwein nachweisen. Phänotyp E bindet keinen der drei F4-Fimbrien. Die Rezeptorproduktion zeigt sich altersabhängig und nimmt zum Absetzen hin ab. Der Genort des Rezeptors wird auf Chromosom 13 vermutet, an einer Feinkartierung mit dem Ziel des praktischen Einsatzes wird gearbeitet (Abb. 14).

F18-Fimbrien finden sich vor allem bei Ödemkrankheit-assoziierten *Escherichia coli* (EDEC). Die Fimbrienvarianten F18ab und F18ac treten bei ca. 40 bzw. 35 % letaler Fälle von Ödemkrankheit und Colidurchfall nach dem Absetzen auf.

Auf Wirtsseite beruht die Empfänglichkeit zur Besiedlung des Dünndarms durch F18-*E. coli*-Bakterien auf Glykoproteinrezeptoren, die dominant vererbt werden. Der verantwortliche Genlocus beim Schwein ist höchstwahrscheinlich die α -(1,2)-Fucosyltransferase (FUT1). Er wurde von einer Schweizer Arbeitsgruppe um Stranzinger, Fries und Bertschinger lokalisiert. Eine Mutation in diesem Gen zeigt sich eng mit dem *E. coli*-F18-Rezeptorlocus

(ECF18R) auf Chromosom 6, im Bereich des Halothanlocus, gekoppelt. Die Mutation beeinflusst die Aktivität der Transferase und damit den Glykosylierungsgrad des Rezeptors und die Bindungsspezifität zwischen zelleigenem Rezeptor und Fimbrien (Abb. 14). Das empfängliche Allel beim Schwein wird mit „B“, das resistente mit „b“ bezeichnet. Der Allelnachweis erfolgt mittels Polymerasekettenreaktion (PCR). Etwa 10 % der untersuchten Edelschweine und 1 % der untersuchten Tiere der Rassen Schweizer Landrasse, Duroc und Hampshire können als resistent angesehen werden. Bei Rassen mit hohem Anteil stressempfindlicher Tiere zeigen sich die stressresistenten oft empfindlich gegenüber ECF18, bei Rassen mit wenigen stressempfindlichen Tieren ist dieser Zusammenhang nur noch wenig ausgeprägt. ECF18R werden bei Ferkeln erst um den 20. Lebenstag exprimiert. Damit ist bei jüngeren Tieren nicht mit einer Infektion durch F18-Fimbrien tragende *E. coli* zu rechnen. Die Resistenz gegenüber *E. coli* F18ab wird inzwischen in der Schweiz sowie von der Pig Improvement Company in die Selektionsentscheidung der Basiszucht einbezogen.

Abbildung 14: Zusammenhang zwischen *E. coli* Fimbrientypen und Rezeptoren der Darmschleimhaut



Fazit

Die Liberalisierung des Welthandels sowie wachsende Anforderungen des Verbrauchers und der Gesellschaft an die Qualität der tierischen Produktion führen zu einem strategischen Tiergesundheitsmanagement mit Garantien für das Freisein von Krankheiten, Erregern und Rückständen. Die Basis solcher Garantien liegt in der Reduktion von Erregern im Umfeld der Gesamtproduktion durch produktionstechnische und hygienische Maßnahmen. Je höher der Grad einer natürlichen Resistenz gegenüber einem Erreger oder einer Erregergruppe ist, desto geringer sind Infektionsgefahr, Erregerausscheidung und Therapiebedarf und desto garantiefähiger wird die Produktion.

Die kritische Betrachtung der beschriebenen Resistenzunterschiede unter Praxisaspekten zeigt zwar, dass von einem routinemäßigen Praxiseinsatz in breitem Stil noch keine Rede sein kann. Die derzeitigen Anstrengungen dienen vor allem der Erforschung der Resistenzprinzipien. Die Bestandsaufnahme hat allerdings begonnen. Das Zusammenfügen der Puzzlesteine wird hoffentlich zu einem klareren Bild der Resistenz- und Krankheitsmechanismen

führen und spezielle oder sogar allgemeine Prinzipien erkennen lassen, die sich dann in die Praxis integrieren lassen.

Krankheitsresistenzen lassen sich aber schon heute, das zeigen vor allem Beispiele bei Rind und Schaf, für das Gesundheitsmanagement nutzen. Mit der Berücksichtigung des F18-*E. coli*-Rezeptors und der Immunreaktivität in kommerziellen Zuchtprogrammen hat auch beim Schwein die Zukunft bereits begonnen und der tierärztlichen Bestandsbetreuung wurde ein weiteres Instrument für ein garantiefähiges Tiergesundheitsmanagement in die Hand gegeben.

Anschrift des Verfassers

Prof. Gerald Reiner
Klinik für Wiederkäuer und Schweine
der Universität Gießen
Frankfurter Straße 112
35392 Gießen

E-Mail: Gerald.Reiner@vetmed.uni-giessen.de